

Профиль безопасности церебролизина: данные из клинических исследований деменции и инсульта

Thome J., Doppler E.

Безопасность церебролизина была подтверждена в течение многих лет его клинического применения, в ходе постмаркетинговых наблюдений и на основании результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований. Наблюдаемые побочные действия при приеме церебролизина носили преимущественно легкий и временный характер. Из наиболее часто встречающихся побочных эффектов были отмечены головокружение, тревожное возбуждение и ощущение жара. При проведении контролируемых клинических исследований, анализ которых представлен в настоящем обзоре, частота побочных эффектов в группах пациентов с терапией церебролизином и плацебо-группах была одинаковой. Церебролизин был также безопасен при совместном применении с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена и ингибиторами холинэстеразы, такими как донепезил или ривастигмин. Введение церебролизина не приводило к значительным изменениям лабораторных и жизненно важных показателей.

Введение

Данные о безопасности, полученные в результате клинических исследований деменции, инсульта и травматического повреждения головного мозга, свидетельствуют о хорошем соотношении "выгоды/риски" для церебролизина. Необходимо отметить, что в случае лечения церебролизином пожилых пациентов подобные побочные эффекты являются для них типичными в силу возрастных изменений организма и могут наблюдаться даже без использования препарата. Возможно, однако, что побочные эффекты, возникающие при клиническом применении церебролизина, имели место, но не были опубликованы или были опубликованы, но не попали в поле нашего внимания и, таким образом, не были включены в настоящий обзор.

Оценка клинической безопасности церебролизина при лечении деменции

Деменция характеризуется нарушением памяти, снижением интеллектуальных способностей, изменениями личности и поведенческими нарушениями (Диагностическое и статистическое руководство по психическим болезням [DSM]-IV-TR, Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра [ICD-10]), при этом симптомы бывают настолько тяжелы, что влияют на социальную активность и способность выполнять работу. Деменция может быть следствием разнообразных церебральных расстройств – к их наиболее частым формам относят хронические нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция (СоД) [1]. И

хотя эти две формы рассматривают как различные клинические состояния, элементы сосудистого заболевания часто присутствуют также и при БА.

В ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований было обнаружено симптоматическое улучшение в когнитивном, функциональном и глобальном доменах на фоне лечения церебролизином, которое удерживалось в течение нескольких месяцев после окончания лечения, что свидетельствует о потенциальной модификации патофизиологических процессов данным препаратом у пациентов с БА и СоД.

Перечень всех клинических исследований, в которых приведены данные о безопасности церебролизина при лечении деменции и которые обсуждаются в рамках настоящего обзора, представлен в табл. 1.

Наиболее частые побочные явления, на которые поступали жалобы не менее чем 5% пациентов в каждой из групп ле-

Таблица 1. Клинические исследования, в которых приведены данные о безопасности церебролизина при лечении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции (использовались разные дозы церебролизина, см. соответствующий столбец)

Основной исследователь	Количество пролеченных пациентов (церебролизин/контроль)	Доза (мл)	Количество инфузий	Средний возраст (церебролизин/контроль)
Болезнь Альцгеймера				
Плацебо-контролируемые исследования				
Bae [4]	53 (34/19)	30	20	73,1/69,0
Panisset [8]	189 (95/94)	30	20	73,2/75,2
Ruether [9]	144 (74/70)	30	2×20	73,0/73,5
Alvarez [3]	269 (64; 69; 71/65)	10; 30; 60	36	72,2; 73,4; 74,6/73,9
Ruether [10]	120 (60/60)	30	20	71,6/71,3
Xiao [12]	157 (74/83)	30	20	69,8/70,9
Muresanu [7]	60 (30/30)	30	30	Данные недоступны
Исследования с активным препаратом сравнения				
Alvarez [2]	200 (65/68 ² ; 67 ³)	10	2×20	75,1/76,0; 74,5
Gavrilova [5]	60 (30/30 ⁴)	30	2×20	70,1/70,5
Сосудистая деменция				
Плацебо-контролируемые исследования				
Guekht [6]	240 (121/119)	20	2×20	67,1/67,6
Xiao [11]	147 (75/72)	30	20	69,9/69,6

¹NaCl 0,9%; ²Донепезил; ³Церебролизин+донепезил; ⁴Ривастигмин

чения независимо от тяжести и причины деменции, были обобщены из вышеупомянутых исследований и представлены в табл. 2 [2–12]. Побочные эффекты описаны с помощью терминологии Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA): предпочтительные термины были сгруппированы по системам тела и ранжированы по снижению частоты встречаемости относительно церебролизина. Следует обратить внимание на повышенную частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в группах с активным контролем, что по видимому, связано с высокой частотой тошноты, диареи и других аналогичных побочных эффектов, возникающих при назначении холинэстеразных ингибиторов. В дополнение к исследованиям, представленным в табл. 1, в открытых исследованиях также был подтвержден благоприятный профиль соотношения "выгоды/риски" для церебролизина при лечении деменции – были отмечены в основном легкие и умеренные побочные эффекты, частота которых была низкой [13]. В редких случаях активирующее влияние церебролизина было связано с развитием тревожного возбуждения, а если препарат вводился слишком быстро, то наблюдалось головокружение и ощущение жара.

Большинство побочных эффектов протекали легко, они носили временный

характер и не были связаны с тестируемым препаратом. Церебролизин, как правило, был безопасен и хорошо переносился: частота побочных эффектов, наблюдаемых при его введении, была аналогична таковой при введении активного препарата сравнения или плацебо. В клинических исследованиях деменции, включенных в настоящий обзор, монотерапию церебролизин получили 862 пациента; в общей сложности у них было зарегистрировано 754 побочных эффекта (87,5 осложнений/100 пациентов). Для сравнения: у 612 пациентов, получивших плацебо, было отмечено 476 побочных эффектов (77,8 осложнений/100 пациентов). То есть наблюдаемые частоты побочных эффектов в обоих случаях одинаковы, что подтверждает безопасность церебролизина. Этот факт также говорит о том, что подобные побочные эффекты часто являются неспецифическими симптомами, которые типичны для людей пожилого возраста и возникают независимо от приема препарата. Важно отметить, что ряд побочных действий был связан непосредственно с процедурой выполнения инфузии, а не с тестируемым препаратом [14, 15].

В вышеупомянутых исследованиях в общей сложности сообщалось о 20 серьезных побочных эффектах (табл. 1). Все они были расценены исследователями как не связанные с приемом тестиру-

емого препарата, за исключением двух случаев возможной связи. К ним были отнесены один случай в контрольной группе (перелом шейки бедра) и один случай в группе приема церебролизина (лихорадка/общее недомогание/бактериemia). Было отмечено, что эти случаи связаны с введением препарата, но не с самим тестируемым препаратом. Гиперчувствительность или аллергические реакции, например лихорадка, при введении церебролизина наблюдались с очень низкой частотой (<1/10000).

Какие-либо клинически значимые отклонения в лабораторных и жизненно важных показателях отсутствовали. В целом дозы церебролизина до 60 мл были безопасны и хорошо переносились пациентами, страдающими СоД или легкими/умеренными формами БА; признаки системной токсичности церебролизина выявлены не были. Побочные эффекты носили временный характер и были легкими по интенсивности. Очень важно, что церебролизин безопасен также и при использовании в комбинации с ингибиторами холинэстеразы, такими как донепезил или ривастигмин.

Однако инструкция по применению церебролизина требует проявлять осторожность при использовании препарата в комбинации с антидепрессантами или ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) в отношении возможности разви-

Таблица 2. Частота побочных эффектов в группах приема церебролизина, с активным контролем и плацебо-группах, зафиксированная в клинических исследованиях болезни Альцгеймера и сосудистой деменции (обсуждение в тексте). См. ссылки [14] и [15] для информации об оригинальных исследованиях

Системно-органный класс ¹ Предпочтительный термин	Частота (N) побочных эффектов (%)			
	Церебролизин (n=862)	Активный контроль (n=98)	Церебролизин + активный контроль (n=67)	Плацебо (n=612)
Желудочно-кишечные расстройства				
Тошнота	2,4 (21)	6,1 (6)	7,5 (5)	5,4 (33)
Диарея	1,0 (9)	6,1 (6)	7,5 (5)	1,0 (6)
Диспепсия	0,8 (7)	7,1 (7)	7,5 (5)	0,2 (1)
Инфекции				
Инфекция мочевыводящих путей	5,0 (43)	3,1 (3)	6,0 (4)	3,4 (21)
Назофарингит	0,6 (5)	6,1 (6)	6,0 (4)	0,0 (0)
Расстройства метаболизма и питания				
Анорексия	1,4 (9)	3,1 (3)	6,0 (4)	0,5 (3)
Расстройства опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани				
Мышечные спазмы	0,0 (0)	2,0 (2)	6,0 (4)	0,0 (0)
Расстройства нервной системы				
Головная боль	4,6 (40)	2,0 (2)	7,5 (5)	4,7 (29)
Головокружение	3,7 (32)	2,0 (2)	10,4 (7)	2,5 (15)
Психические расстройства				
Тревожное возбуждение	1,7 (15)	3,1 (3)	6,0 (4)	1,0 (6)
Тревога	1,7 (15)	6,1 (6)	4,5 (3)	1,0 (6)
Дистимическое расстройство	0,3 (3)	4,1 (4)	10,4 (7)	0,0 (0)

¹По классификации MedDRA

тия аддитивных эффектов, хотя данные о таком неблагоприятном взаимодействии нигде не опубликованы. В подобных случаях рекомендуется снижать дозу антидепрессанта, но следует выяснить, насколько правильно поступать так с психиатрической точки зрения.

Оценка клинической безопасности церебролизина при лечении инсульта

Инсульт является одной из главных причин смертности и инвалидизации, приводя примерно к пяти миллионам смертей по всему миру ежегодно [16]. Инсульт влечет за собой крайне негативное влияние вследствие длительной и часто дебилизирующей природы его эффектов на ментальные и психические функции, а также вследствие высокой частоты его рецидивов. Большая часть инсультов является ишемическими (85%), хотя процент геморрагических инсультов (внутричерепральных, субарахноидальных) также не так уж мал [17, 18].

В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что церебролизин усиливает восстановление после инсульта глобальных, неврологических и моторных функций, когнитивной сферы и повседневной активности как при ранней, так и поздней госпитализации. В табл. 3 представлены все клинические исследования церебролизина, где были приведены данные о безопасности препарата. Во всех этих исследованиях церебролизин назначали в качестве дополнительного средства к антиагрегантной или реологически активной терапии. Недавно было завершено и опубликовано исследование при участии большей популяции пациентов [19].

Наиболее частые побочные эффекты – сообщаемые не менее чем 5% пациентов в каждой из групп лечения, незави-

симо от тяжести и типа инсульта – были обобщены по данным исследований, перечисленных в табл. 3, и представлены в табл. 4. Побочные эффекты описаны с помощью терминологии словаря Med-DRA: подходящие термины были сгруппированы по системам тела и ранжированы по снижению частоты встречаемости относительно церебролизина.

Большая часть побочных эффектов квалифицировалась как легкая по интенсивности, носила временный характер и не была связана с тестируемым препаратом. Церебролизин был безопасен и хорошо переносился: частота побочных эффектов в группе приема церебролизина была даже ниже, чем в плацебо-группе. В исследованиях инсульта, перечисленных в табл. 3, 331 пациент получил лечение церебролизин, у которых в общей сложности было зарегистрировано 386 побочных эффектов (116,6 осложнений/100 пациентов). Для сравнения: у 296 пациентов, получивших лечение плацебо, было отмечено 349 побочных эффектов (117,9 осложнений/100 пациентов). Указанные побочные эффекты часто являлись симптомами, типичными для инсульта, которые развивались независимо от приема препарата.

Частота серьезных побочных эффектов в выделенных группах лечения была очень низкой: 35 случаев было отмечено в группе приема церебролизина и 34 случая в плацебо-группе. Все эти события были расценены исследователями как не связанные с приемом тестируемого препарата, за исключением одного случая в группе с применением церебролизина (острая ретростернальная боль/диспноэ/гипергидроз) и трех случаев в плацебо-группе (гематемезис, большой судорожный припадок, аллергическое покраснение кожи), после чего все пациенты выздоровели без каких-либо последствий. Гиперчувствительность или аллергические реакции на це-

ребролизин, включая зуд, кожные реакции, местные воспалительные реакции, головную боль, боль в шее, боль в руках или ногах, боль в пояснице, диспноэ, озноб и шокоподобные состояния, наблюдались очень редко, с частотой <1/10000. Более того, уровень смертности был численно ниже в группе приема церебролизина (5,7%) по сравнению с плацебо-группой (6,8%); по мнению исследователей, смертность не была связана с приемом тестируемого препарата. Безопасность и эффективность церебролизина, а также смертность при его приеме, были оценены в рандомизированном контролируемом исследовании 1060 пациентов с острым инсультом [19, 20]. Спустя 90 дней кумулятивный процент пациентов, которые умерли, составил 6,6% в плацебо-группе, и только 5,3% в группе приема церебролизина. Время до наступления смерти в подгруппе пациентов с более тяжелым инсультом (исходный балл по Шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) был >12 (n=252)) характеризовалось статистически достоверным отношением рисков на уровне 1,9661 (95% доверительный интервал 1,0013/3,8602). Это указывает на явное превосходство церебролизина перед плацебо (рис. 1).

Каких-либо клинически значимых отклонений по лабораторным и жизненно важным показателям обнаружено не было. Не зафиксировано увеличение частоты судорожных припадков у пациентов с соответствующим анамнезом. В целом дозы церебролизина до 50 мл были безопасны и хорошо переносились пациентами с инсультом; признаки системной токсичности церебролизина отсутствовали. Церебролизин был эффективен при лечении инсульта как в случае ранней, так и поздней госпитализации. Однако, чем раньше начиналось лечение церебролизин, тем быстрее и эффек-

Таблица 3. Клинические исследования, в которых приведены данные о безопасности церебролизина при лечении ишемического и геморрагического инсульта (использовались разные дозы церебролизина, см. соответствующий столбец)

Основной исследователь	Количество пролеченных пациентов (церебролизин/контроль ¹)	Доза (мл)	Количество инфузий	Время, прошедшее до госпитализации (час)
Ишемический инсульт				
Ladurner [21]	146 (78/68)	50	21	24
Haffner [26, 27]	48 (24/24)	20	20	12
Herrschaft [24]	69 (35/34)	50	21	48
Skvortsova [28]	60 (20; 20/20)	10; 50	10	12
Skvortsova [25]	47 (24/23)	50	10	12
Lang [22]	119 (60/59)	30	10	3
Геморрагический инсульт				
Alvarez [2]	100 (51/49)	50	10	6–12
Gavrilova [5]	38 (19/19)	30	14	48

¹NaCl 0,9%

Таблица 4. Частота побочных эффектов в группах с церебролизином и плацебо-группах, зафиксированная в клинических исследованиях ишемического и геморрагического инсульта (см. ссылки [14] и [15] для информации об оригинальных исследованиях)

Системно-органный класс ¹ Предпочтительный термин	Частота (N) побочных эффектов (%)	
	Церебролизин (n=331)	Плацебо (n=296)
Желудочно-кишечные расстройства		
Запоры	6,9 (23)	10,5 (31)
Тошнота	5,1 (17)	6,4 (19)
Рвота	3,6 (12)	5,1 (15)
Общие расстройства и реакции в месте введения препарата		
Пирексия	9,1 (30)	8,4 (25)
Инфекции		
Инфекции мочевыводящих путей	6,9 (23)	12,2 (36)
Расстройства нервной системы		
Головная боль	7,9 (26)	8,8 (26)
Психические расстройства		
Инсомния	6,6 (22)	7,1 (21)
Сосудистые расстройства		
Гипертензия	9,4 (31)	11,1 (33)

¹По классификации MedDRA

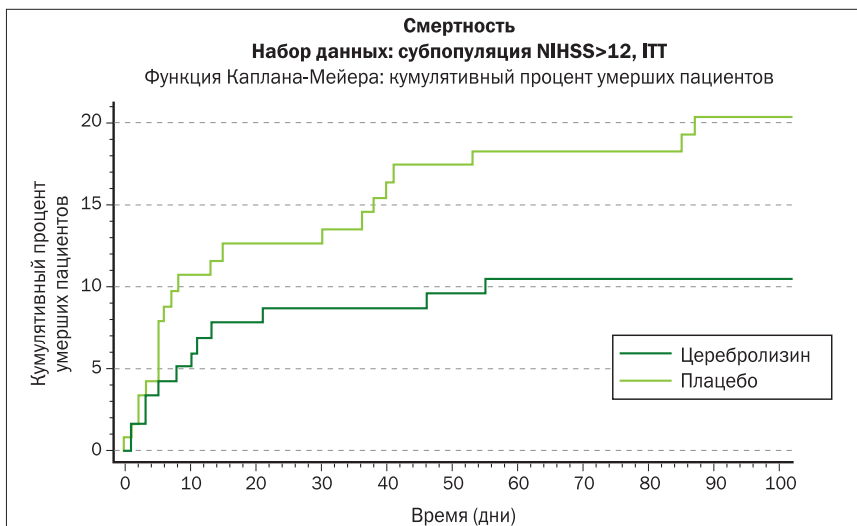


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера для времени смерти у пациентов с инсультом и исходным баллом по Шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) >12, получавших лечение церебролизином или плацебо. При проведении данного анализа была использована популяция пациентов, включенных в исследование и начавших получать упомянутые средства (ИТ-популяция). (Воспроизведено с разрешения из Heiss W.D. и соавт. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: Results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // Stroke. – 2012. – V. 43, N. 3. – P. 630–636 [19])

тивнее происходило восстановление нарушенных неврологических функций [21, 22]. Поскольку лечение церебролизином является безопасным как при ишемическом, так и геморрагическом инсульте, терапию можно начинать очень рано, еще до того как будет точно установлен тип инсульта [15]. Важно и то, что церебролизин безопасен при использовании в комбинации с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA): не наблюдалось увеличение количества или тяжести побочных эффектов, связанных с приемом rt-PA [22].

Выводы

Данные клинических исследований, постмаркетинговых наблюдений и десятилетия клинического опыта подтверждают безопасность и хорошую переносимость церебролизина. В рандомизированных контролируемых исследованиях общая частота побочных эффектов при лечении церебролизином является очень низкой и сравнима с таковой при приеме плацебо. Профиль безопасности и переносимости церебролизина свидетельствует о возможности его использования для ле-

чения БА, СоД, инсульта и травматического повреждения головного мозга.

Возможно, что в связи с ростом использования препарата со временем появится информация о вызываемых им необычных побочных эффектах, хотя до сих пор в ходе непрерывного мониторинга не было выявлено каких-либо значимых проблем с безопасностью или серьезных опасений при его применении.

Благодарности

Авторы хотели бы выразить благодарность фармацевтической компании EVER Neuro Pharma за возможность доступа к неопубликованным данным [ссылки 19, 22–25].

Конфликт интересов

Выпуск настоящего приложения к журналу Drugs of Today был поддержан фармацевтической компанией EVER Neuro Pharma, производителем церебролизина. Авторы не получали гонорары за написание данной статьи. Однако E. Doppler является служащим EVER Neuro Pharma, а J. Thome получал гонорары за научные презентации и гранты за участие в научных конференциях от EVER Neuro Pharma, а также от других фармацевтических компаний, некоторые из которых производят препараты, используемые по тем же показаниям, что и церебролизин (Actelion, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Medice, Merz, Novartis, Pfizer and Servier).

Данная публикация опубликована в сокращенном виде. Полная версия находится в представительстве компании Ever Neuro Pharma в Украине.



"ЭВЕР Нейро Фарма ГмБХ"
Представительство в Украине

"Хорайзон Подол Бизнес Центр",
офис 5-А, Киев, 04070
ул. Набережно-Крещатицкая, 9
Тел. 0 (44) 545-7710
Факс 0 (44) 224-5746(7)
www.cerebrolysin.com.ua

Ф.И.О. _____

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Эта информация подлежит передаче лично зарегистрированным/идентифицированным специалистам сферы здравоохранения в рамках специализированных семинаров, конгрессов и/или симпозиумов по медицинской тематике. Распространение этой информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено.