

Мета-анализ. Церебролизин, Кортексин, Целлекс: эффективность при сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и ишемическом инсульте

Плавинский С. Л.

*д.м.н., начальник учебного управления ФГОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
s.plavinskij@gmail.com*

Шабалкин П. И.

*к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ,
p.shabalkin@gmail.com*

Нейропротекторы уже более полувека широко применяются в лечении различных неврологических заболеваний. Однако с внедрением принципов доказательной медицины до настоящего времени нет однозначного ответа, насколько эффективен каждый из этих лекарственных препаратов. В настоящей работе мы с помощью статистических методов систематизировали имеющиеся опубликованные данные по эффективности трех лекарственных препаратов – церебролизина, кортексина и целлекса. В ходе работы мы столкнулись с существенными трудностями при проведении статистической обработки данных для всех перечисленных лекарственных препаратов. Главным препятствием для объединения данных для проведения мета-анализа являются выраженные различия в дизайне клинических исследований. Нам удалось найти суммарные мета-аналитические данные или объединить самостоятельно данные клинических исследований и провести статистическую обработку только для церебролизина. Опубликованные данные для кортексина и целлекса являются крайне неоднородными и не позволяют использовать их для оценки. Таким образом, в результате проведенной работы можно сделать вывод, что только церебролизин имеет доказательства эффективности наивысшего уровня (1A) при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. В отношении терапии ишемического инсульта однозначного вывода об эффективности нейропротекторов на основании опубликованных данных сделать нельзя, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Ключевые слова: церебролизин, кортексин, целлекс, мета-анализ

Введение

Принципы доказательной медицины предполагают наличие иерархии доказательности, базирующейся на качестве исследований с точки зрения возможности возникновения при их проведении систематических ошибок, а также присутствия в литературе независимых друг от друга публикаций по одной и той же теме, которые можно анализировать суммарно [2]. На верху иерархии доказательности находятся систематические обзоры с выполненным вторичным анализом данных (мета-анализом). Далее по доказательности идут рандомизированные (желательно плацебо контролируемые) клинические испытания. Считается, что другие дизайны (когортный, случай – контроль), в которых рандомизация не выполняется, не могут рассматриваться как надежный источник информации об эффективности лечения.

Материалы и методы

В данной работе было проведено сравнение доказательной базы для трех нейропротекторных препаратов, часто используемых в отечественной практике – церебролизина, кортексина и целлекса. Мы не включили в обзор данные для еще одного зарегистрированного в России лекарственного препарата нейропротекторов – церебролизата, по причине полного отсутствия опубликованных данных клинических исследований для указанного препарата. Ранее П. А. Воробьев и соавт. [15], сравнивая четыре препарата (цитиколин, пирацетам, церебролизин и кортексин) на основе стандарта оценки медицинских технологий пришли к выводу о том, что доказательства высшей степени достоверности имеются только у первых трех из них. Мы провели сравнение, оно проводилось путем поиска информации в библиографической базе данных Medline, которая позволяет выделять исследования наивысшей доказательности – систематические обзоры и мета-анализы (ключевое слово Meta-Analysis), а также рандомизированные контролируемые исследования (ключевое слово Randomized Controlled Trial). Для исследований терапии инсультов из публикаций были выкопированы данные по летальности и подвергнуты обработке с использованием мета-аналитической техники – использовались модели с фиксированными факторами, со смешанными факторами, кумулятивный мета-анализ и сетевой мета-анализ, реализованные в пакетах *r meta* и *net meta* системы R (R for Windows ver. 3.2.0 [32]).

Результаты

Русскоязычный сегмент литературы по нейропротекторам представлен лучше, чем англоязычный, но менее структурирован. В РИНЦ по ключевому слову «церебролизин» удастся найти 1121 работу, «кортексин» – 974 работы и «целлекс» – 14 работ. Однако они включают в себя экспериментальные работы, исследования на животных и описательные обзоры литературы. По этой причине можно рекомендовать РИНЦ требовать указания дизайна в ключевых словах публикаций, которые входят в эту базу, хотя бы, по примеру национальной медицинской библиотеки США, наивысшего уровня (систематические обзоры и мета-анализ), а также рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Поиск в системе Medline по запросу "cerebrolysin AND Meta-Analysis [PT]" указал на наличие 4 работ наивысшего уровня доказательности, две из которых были посвящены применению препарата при болезни Альцгеймера, одного Кохрановского обзора его использования при сосудистых деменциях и одной работы на русском языке, являвшейся аналогом Кохрановского обзора по использованию церебролизина в терапии инсультов, описанного ниже (правда, обзор, в реальности, включал рассмотрение всего одной публикации).

В 2015 году был опубликован мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний применения церебролизина при болезни Альцгеймера легкой или средней степени тяжести [29]. В анализ были включены 6 исследований, которые исследовали эффект церебролизина в дозе 30 мл в рамках двойного слепого дизайна с плацебо-контролем. Общее число пациентов в этих исследованиях составило 748, причем для 525 пациентов имелись данные за полгода (четыре исследования). Церебролизин оказался значительно более эффективен чем плацебо с точки зрения влияния на когнитивные функции на 4 неделе терапии (стандартизованное различие средних (СРС) через 4 недели $-0,4$, 95%ДИ= $-0,66$.. $-0,13$, $p=0,0031$), однако эффект не сохранялся полностью к 6 месяцам (СРС= $-0,37$, 95%ДИ= $-0,90$.. $0,16$, $p=0,1710$). Вместе с тем, по показателям глобальных клинических изменений общего эффекта различия были достоверными как на 4 неделе, так и через 6 месяцев. Показатель для глобальных клинических изменений составил 3,32 (отношение шансов, 95%ДИ= $1,20$ - $9,21$) на четвертой неделе и 4,98 (95%ДИ= $1,37$.. $18,13$) через 6 месяцев. Общий эффект оценивался при помощи статистики Мэнна-Уитни, которая на 4 неделях составила 0,57 (95%ДИ= $0,53$.. $0,61$, $p=0,0006$), а через полгода – практически такой же (0,57, 95%ДИ= $0,53$.. $0,61$). Суммарный показатель числа человек, которых необходимо лечить для получения позитивного результата составило 7 как через месяц, так и через полгода. Таким образом, базируясь на результатах данного мета-анализа, можно считать, что церебролизин эффективен при болезни Альцгеймера.

Опубликованный в 2013 году Кохрановский обзор и мета-анализ использования церебролизина при сосудистой деменции [28] базировался на 6 рандомизированных контролируемых испытаниях, включивших 597 человек. При измерении когнитивной функции при помощи инструмента MMSE было установлено, что когнитивная функция в группе пациентов с сосудистой деменцией улучшалась (взвешенное различие средних (ВРС) 1,1, 95%ДИ= $0,37$.. $1,82$). Аналогичный результат получался и при использовании инструмента ADAS-cog+ (ВРС= $-4,01$, 95%ДИ= $-5,36$.. $-2,66$). Глобальное клиническое функционирование пациентов также улучшалось (относительный риск 2,71, 95%ДИ= $1,83$.. $4,00$). Так же, как и в случае обзора использования церебролизина при болезни Альцгеймера, в группе лечения не отмечено большего числа побочных эффектов и нежелательных явлений в сравнении с контролем. На основании данных этого мета-анализа можно сделать вывод об эффективности церебролизина при сосудистой деменции. Вместе с тем авторы отметили крайнюю вариабельность продолжительности лечения во включенных исследованиях и длительности наблюдения.

Аналогичная, и даже еще более серьезная, проблема возникает и при анализе исследований использования церебролизина в терапии инсультов. Авторы Кохрановского обзора [33] сумели исключить из анализа 36 из 37 выявленных исследований и делали обзор на одной публикации. Мы выявили 12 рандомизированных контролируемых исследований церебролизина при инсультах (большинство – ишемических, в двух исследованиях, по всей видимости, контрольная группа не получала плацебо). Однако дозировка препарата, длительность терапии и длительность наблюдения варьировали в значительных количествах (Таблица 1).

Таблица 1. Характеристика исследований, анализировавших эффективность церебролизина при инсультах

Автор	Доза церебролизина	Контроль	Группа церебролизина	Группа контроля	Длительность лечения	Длительность наблюдения	Ссылка
Heissetal., 2012	30 мл	плацебо	529	541	10	90	[30]
Ladurner, etal. 2005	50 мл	плацебо	78	68	21	90	[31]
Lang, etal., 2013	30 мл	плацебо	60	59	10	90	[25]
Виленский и соавт, 2007	10 мл	плацебо	25/25	25	10	360	[1]
Максимова и соавт., 2009	30 мл	плацебо	19	19	14	14 21	[11]
Скворцова и соавт, 2004	10/50 мл	плацебо	12/12	12	10	30	[16]
Скворцова, 2006	10 мл	ст. терапия	138	139	10	28	[17]
Чуканова и соавт., 2011	20 мл	ст. терапия	120	120	2*10	365	[18]
Шамалов и соавт, 2010	50 мл	плацебо	24	23	10	28	[3]
Muresanuetal., 2016	30 мл	плацебо	104	101	21	90	[26]
Nazarietal., 2015	10 мл	плацебо	61	61	7	7	[24]
Amiri-Nikpouretal., 2014	30 мл	плацебо	23	23	10	90	[27]

Как видно из этой таблицы, дозы препарата варьировали от 10 мл в день до 50 мл. в день, длительность лечения – от недели до двух, а период наблюдения – от недели до года.

Более того, варьировали и те инструменты, которые использовались для оценки эффективности терапии (Таблица 2), а кроме того, варьировал и характер представления результатов = графически, отклонением от исходного, в абсолютных значениях и т.д.

Таблица 2. Некоторые инструменты, использовавшиеся для оценки эффективности терапии (X – данный инструмент использовался в исследовании)

Исследование	ARAT	NIHSS	Индекс Barthel	Мод. шкала Ранкина	CSS	CNS	CGI	MMSE
Muresanuetal.	X	X	X	X				
Nazarietal., 2015			X	X	X			
Шамалов и соавт., 2010		X						
Heissetal., 2012		X	X	X				
Ladurner, etal. 2005						X	X	X
Lang, etal., 2013		X	X	X				

Виленский и соавт., 2007		X	X	X				X
Максимова и соавт., 2009		X	X	X				
Скворцова и соавт., 2004		X	X	X				
Скворцова и соавт., 2006		X		X				
Чуканова и соавт., 2011		X	X	X				X
Amiri-Nikpouretal., 2014		X						

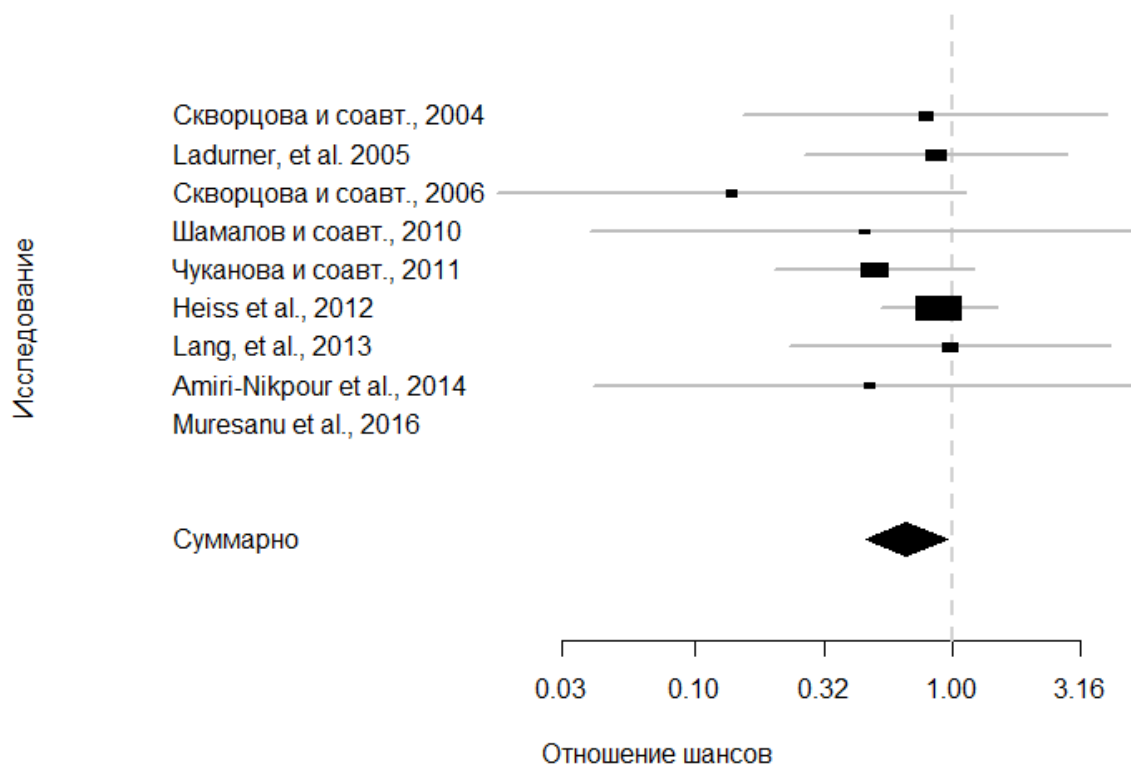
Не удивительно поэтому, что результаты исследований варьируют в широких пределах и выполнять формальный мета-анализ практически невозможно. Например, в тех исследованиях, которые использовали NIHSS [30, 25, 1, 11, 16, 18, 3, 26, 27, 17], из 10 исследований достоверные отличия в пользу церебролизина были выявлены в 6. Однако, как уже отмечалось, дизайн исследований сильно различался, длительность была от нескольких дней до года, а в одном исследовании, не выявившем различий [25], параллельно применялась терапия ателептазой.

В тех исследованиях, где сообщалось о количестве умерших [30, 31, 25, 16, 18, 3, 27, 26, 17], мы провели выкопировку этих данных для их мета-аналитического суммирования. Всего в 9 анализируемых исследованиях было включено 2186 пациентов и отличия в летальности между группами контроля и вмешательства достигали уровня значимости, по крайней мере в рамках одного типа анализа. Q тест (Кохрана) на гомогенность данных показывал, что исследования объединять можно (статистика 5.91 при 8 степенях свободы, $p=0,658$; $I^2=0\%$, $95\%ДИ=0-52,3\%$). Объединенные в рамках мета-анализа по Мантелю-Ханзелю (с фиксированными факторами) данные показали снижение летальности в группе церебролизина (отношение шансов 0,67, $95\%ДИ=0,46-0,96$). Графически результаты анализа представлены на рисунке (Рисунок 1)

При использовании модели со случайными факторами (Der Simonian и Laird) результаты не достигали признанного уровня значимости – отношение шансов 0,73, $95\%ДИ=0,50 .. 1,07$. При этом следует помнить, что в исследовании Muresanu и соавт. [26] не было случаев смерти в группе церебролизина, и поэтому данный метод не учитывал это исследование, которое было благоприятным для активного вещества.

Этот анализ показывает, что исключить возможное положительное влияние церебролизина на летальность при инсульте нельзя, хотя накопленные за последние годы данные нельзя считать полностью убедительными ввиду выраженных различий в дизайне исследований. При этом стоит отметить, что, например, исследование в котором был наименьший эффект на смертность [25] изучало одновременно введение альтеплазы для лечения инсульта, выраженно отличаясь по дизайну от других исследований.

Рисунок 1. Результаты мета-аналитического суммирования данных по летальности пациентов, перенесших инсульт и получавших церебролизин или плацебо



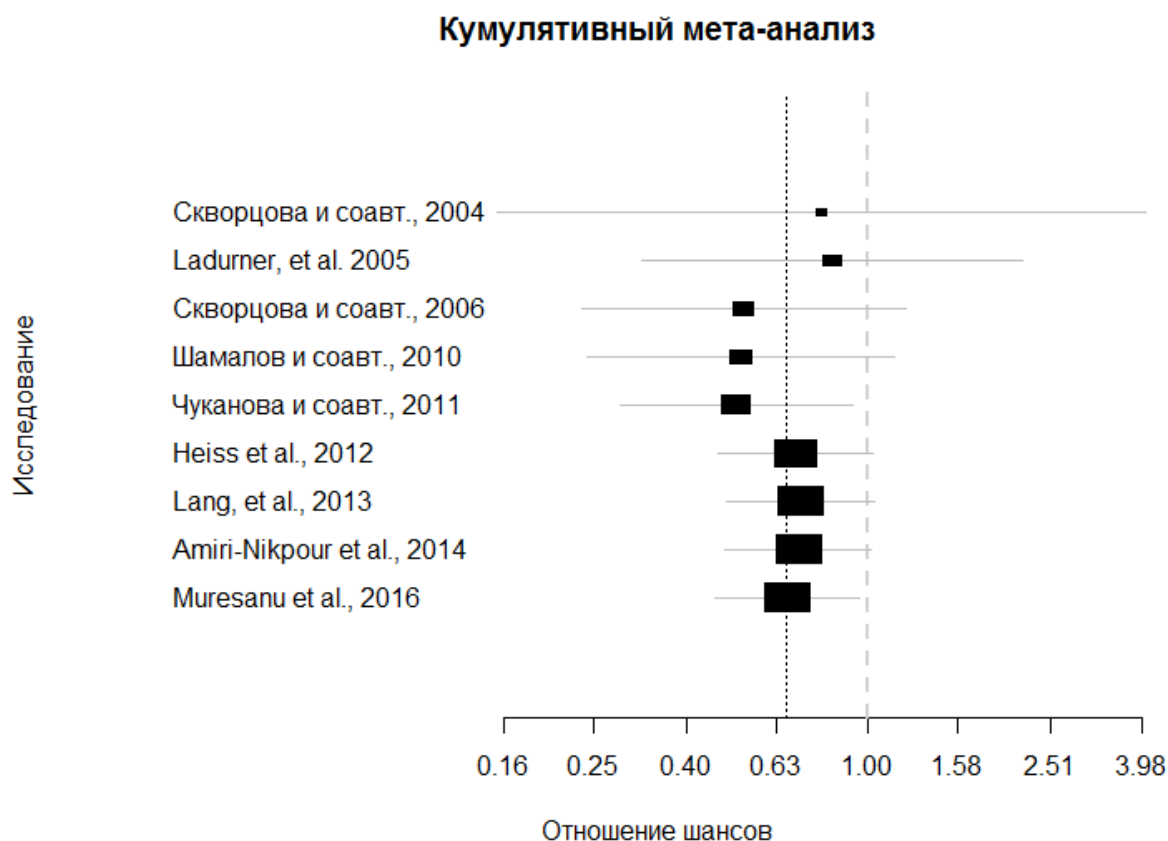
В дополнение к обычному мета-аналитическому сравнению мы выполнили кумулятивный мета-анализ, который показывает, что более благоприятные результаты наблюдались в серии российских работ, выполненных в середине 2000х (Рисунок 2). К моменту последней публикации (2016) оценки показывали наличие достоверного снижения летальности 0,71 (95%ДИ=0,48-1,04), однако они сильно зависели от включения или не включения в анализ двух публикаций, где не было указано, что в группе контроля применялось плацебо.

В целом можно заметить, что формальное суммирование данных исследований по использованию церебролизина при инсультах затруднено в еще большей степени, чем для других показаний (таких как сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера) ввиду выраженных различий в методологии и используемых показателях.

Ситуация с оценкой доказательной базы других нейропротекторов была еще более сложной. Поиск в системе Medline по запросу "cortexin AND Meta-Analysis [PT]" не дал положительных результатов. Поиск в системе Medline по запросу "cortexin AND Randomized Controlled Trial [PT]" показал наличие в этой базе указание на 11 работ, всех написанных российскими авторами. Для сравнения, поиск в системе Medline по запросу

"cerebrolysin AND Randomized Controlled Trial [PT]" указал на наличие в базе 35 работ, ряд из них описывал международные многоцентровые исследования.

Рисунок 2. Кумулятивный мета-анализ летальности после инсульта – сравнение церебролизина и контрольной терапии



Из 11 работ, посвященных применению кортексина и присутствовавших в библиографической базе Medline как РКИ, три работы были посвящены использованию кортексина при церебральном параличе у детей [5, 21, 22] и, судя по описанию, не являлись рандомизированными двойными слепыми исследованиями. Другие исследования были посвящены использованию кортексина при алкогольной энцефалопатии [19], профилактике нарушений движений у пациентов с шизофренией, принимающих нейролептики [6], динамике нейроэндокринных параметров у пациентов с астенией [10], терапии пост-абстинентного синдрома [8] и дисциркуляторной энцефалопатии [23].

Надо заметить, что еще одно двойное слепое, плацебо контролируемое исследование кортексина при дисциркуляторной энцефалопатии не присутствовало, поскольку было опубликовано только в сборнике [9].

Одно исследование описывало результаты применения кортексина в терапии инсульта [7], в рамках многоцентрового двойного слепого исследования, которое было основой и

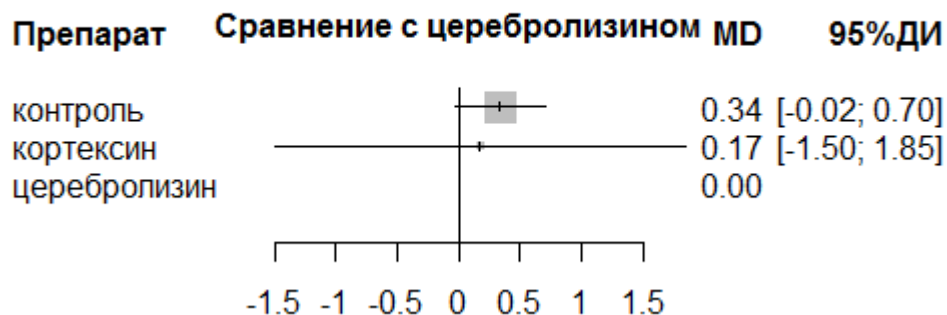
другой публикации на эту тему [12]. Еще одно двойное слепое исследование [14] также анализировало возможность применения кортексина в терапии инсультов, а другое описывало сравнение кортексина с церебролизином [20] приходя к выводу об отсутствии различий между нейропротекторами. Та же группа опубликовала результаты сравнения терапии кортексином и церебролизином в рамках рандомизированного клинического испытания в 2014 году [13]. Необходимо отметить, что большинство описанных выше исследований церебролизина использовали дозу 30 или 50 мл, тогда как это РКИ использовало дозу 10 мл.

В публикациях результаты по оценке эффективности обычно приводились в форме графиков, что не давало возможности сравнивать исследования друг с другом по причине невозможности определения численной оценки разброса данных. Единственным возможным показателем сравнения являлась летальность. Таким образом, по показаниям, которые были проанализированы выше для церебролизина, существовало три рандомизированных контролируемых исследования терапии инсультов, однако одно из них не имело группы плацебо и не содержало информации о летальности, поэтому в сравнительный анализ были добавлены только два исследования [7, 14].

Поиск в системе Medline по запросу "cellex AND Randomized Controlled Trial [PT]" не дал положительных результатов. Альтернативным поиском было найдено одно рандомизированное контролируемое исследование использования целлекса при инсульте [4]. Однако данных по летальности в нем не было, несмотря на достаточно большую численность включенных пациентов (480 человек). По причине отсутствия данных по летальности его также было нельзя включать в анализ.

Результаты сетевого мета-анализа, сравнивающие летальность в контрольных группах и в группах, получавших церебролизин, приведены на рисунке (Рисунок 3).

Рисунок 3. Результаты сетевого мета-анализа. Сравнение летальности (логарифм ОШ) по отношению к группе терапии церебролизином



Как видно на рисунке, летальность в контрольной группе имела выраженную, хотя и статистически не достоверную тенденцию быть выше, чем в группах, получавших терапию церебролизином, летальность в группах кортексина также была чуть выше, однако ввиду

широкого доверительного интервала, о достоверности различий говорить не приходилось. Если же контрольная терапия делилась на плацебо-контроль и стандартную терапию, то оказывалось, что на стандартной терапии летальность достоверно выше (0,86, 95%ДИ=0,07..1,65), тогда как на плацебо недостоверно выше (0,20, 95%ДИ=-0,21..0,60), а на кортексине практически такая же (0,03, 95%ДИ=-1,65..1,72). При этом снова для группы кортексина доверительный интервал был очень широким.

Частично дополнительные проблемы, встречающиеся при анализе литературы, иллюстрируются в следующей таблице (Таблица 3)

Таблица 3. Изменения оценок по шкале NIHSS в ряде исследований нейропротекторов (СО – стандартное отклонение)

Исследование	Активный препарат			Группа сравнения		
	Изменение	СО	N	Изменение	СО	N
РКИ препарата целлекс	-4,6	3,1	239	-3,6	2,9	240
Heiss и соавт., 2012	-4,8	10,8	529	-1,8	13,9	541
Lang и соавт., 2013	-5,5	10,6	55	-5,5	10,6	59
Скворцова и соавт., 2006	-6,1	4,1	138	-4,9	3,4	139

Как видно из этой таблицы, изменения суммы баллов по шкале NIHSS в группе активного препарата в большинстве исследований сравнимы. Однако оценка стандартного отклонения, т.е. разброса данных резко отличается между российскими исследованиями и зарубежными публикациями. Значительно меньший разброс данных приводит к тому, что сходные различия в российских исследованиях оказываются достоверными. Причины таких расхождений понять сложно, и это еще раз указывает на сложности суммарного анализа представленных данных.

Выводы

Существующие на сегодняшний день опубликованные результаты клинических исследований демонстрируют, что использование церебролизина для коррекции когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и сосудистых деменциях оправдано с позиции доказательной медицины, хотя в отношении коррекции неврологических нарушений при инсультах картина не столь ясная, требуется дальнейшее изучение данного вопроса и проведение качественных клинических исследований. Для терапии инсультов кортексином существует только два рандомизированных контролируемых исследования, из которых только одно [7] имело достаточную длительность (70 дней). Для сравнения, в случае церебролизина, семь исследований имело срок наблюдения 90 дней и более. Единственное плацебо-контролируемое исследование лекарственного препарата целлекс продолжалось всего 21 день. Таким образом, для других нейропротекторов доказательная база не включает доказательств наивысшего уровня – мета-аналитических исследований и систематических обзоров, а форма представления

данных в публикациях и существенные различия дизайна и качества клинических исследований не позволяет провести мета-анализ и систематизировать имеющиеся данные для получения убедительных доказательств их эффективности. При планировании новых клинических исследований, специалистам следует более тщательно изучать имеющиеся литературные данные и учитывать их при разработке дизайна будущих исследований с целью накоплению и дальнейшего систематизированного анализа полученных результатов.

Список литературы

1. Виленский, Б. С. Новое направление применения церебролизина – повторное курсовое введение препарата больным, перенесшим полушарный ишемический инсульт / Б. С. Виленский, А. Н. Кузнецов, О. И. Виноградов // *Неврологический журнал*. — 2007. — № 1. — С. 44–46.
2. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. — Москва: МедиаСфера, 2001. — С. 392.
3. Влияние церебролизина в дозе 50 мл на морфометрическую картину очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте / Н. А. Шамалов, Л. В. Стаховская, Д. В. Буренчев и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2010. — Т. 110, № 12 выпуск 2. — С. 34–37.
4. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейротропной терапии / Г. Н. Бельская, Л. Г. Крылова, М. А. Соколов, И. А. Измайлов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2015. — по. 9 (вып. 2). — Р. 60–63.
5. Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга на фоне комплексной реабилитации при детском церебральном параличе / Т. А. Уханова, Ф. Е. Горбунов, Е. В. Дементьева и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2012. — Т. 112, № 10. — С. 28–30.
6. Дополнительные возможности коррекции вызванных нейрорептиками экстрапирамидных расстройств у больных шизофренией / Д. Г. Семенихин, А. В. Кучаева, А. М. Карпов и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2013. — Т. 113, № 11. — С. 78–80.
7. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейротропной низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта / В. М. Алифирова, М. Н. Дадашева, Б. М. Доронин и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2014. — Т. 114, № 4. — С. 41–46.
8. Кортексин и метаболические активаторы в лечении постабстинентного синдрома / П. Д. Шабанов, В. В. Востриков, Н. В. Бушкова и др. // *Военно-медицинский журнал*. — 2007. — Т. 328, № 2. — С. 38–43.
9. Левин, О. С. Кортексин в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии / О. С. Левин, М. М. Сагова // *Кортексин: пятилетний опыт отечественной неврологии* / Ed. by А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. — Санкт-Петербург: Наука. Ленинградское отделение, 2005. — Р. 64–70.
10. Левчук, Л. А. Влияние нейротропного препарата Кортексин на динамику показателей нейроэндокринной системы у лиц с органическими эмоциональными лабильными (астеническими) расстройствами / Л. А. Левчук, С. А. Иванова, В. Я. Семке // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2013. — Т. 155, № 1. — С. 75–77.
11. Малые гипертензивные супратенториальные внутримозговые кровоизлияния: эффективность церебролизина по результатам рандомизированного тройного слепого плацебо-контролируемого

исследования / М. Ю. Максимова, В. В. Брюхов, С. Л. Тимербаева и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2009. — Т. 109, № 1. — С. 20–26.

12. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта / Л. В. Стаховская, К.С. Мешкова, М. Н. Дадашева и др. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2012. — Т. 37, № 1. — С. 238–244.

13. Нейропротекция и восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте / А. П. Скороходов, А. А. Дудина, Е. А. Колесникова и др. // *CONSILIUM MEDICUM*. — 2014. — Т. 16, № 2. — С. 30–34.

14. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А. А. Скоромец, Л. В. Стаховская, А. А. Белкин и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2008. — Т. 108, № S22. — С. 32–38.

15. Оценка медицинской технологии применения лекарственных препаратов с ноотропным и психостимулирующим действием: кортексин, пирацетам, цитиколин, церебролизин / П. А. Воробьев, Л. Ю. Безмельницына, Л. С. Краснова и др. // *Клиническая геронтология*. — 2013. — Т. 19, № 11-12. — С. 14–25.

16. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения ишемического инсульта / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, Л. В. Губский и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2004. — № 11 (Приложение). — С. 51–55.

17. Результаты многоцентрового исследования безопасности и эффективности церебролизина у больных с острым ишемическим инсультом / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, Н. А. Шамалов, Кербикова О. Б. // *Инсульт*. — 2006. — Т. 16. — С. 41–45.

18. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином / Е. И. Чуканова, Гусев Е. И., Белоусов Д. Ю. и др. // *Неврологический журнал*. — 2011. — № 3. — С. 14–37.

19. Соловьев, А. Г. Эффективность кортексина в комплексной терапии больных с хронической алкогольной энцефалопатией и полиневропатией / А. Г. Соловьев, Т. В. Елистратова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2010. — Т. 110, № 4. — С. 48–51.

20. Сравнительное исследование эффективности ряда нейропротекторов при ишемическом инсульте / А. П. Скороходов, А. А. Дудина, Е. А. Колесникова и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2006. — Т. 106, № S17. — С. 52–56.

21. Уханова, Т. А. Эффективность применения рефлексотерапии в комплексе с нейропротекторной терапией при гемипаретической форме детского церебрального паралича / Т. А. Уханова, Ф. Е. Горбунов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2012. — Т. 112, № 7. — С. 28–31.

22. Уханова, Т. А. Микротоковая рефлексотерапия в сочетании с нейропротектором в реабилитации больных с детским церебральным параличом / Т. А. Уханова, Е. Е. Новикова, Е. В. Дементьева // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. — 2012. — № 5. — С. 33–36.

23. Эффективность применения кортексина при дисциркуляторных энцефалопатиях / В. Х. Хавинсон, В. Г. Морозов, В. Ю. Рыбников, Н. Г. Закуцкий // *Клиническая медицина*. — 1999. — Т. 77, № 4. — С. 42–45.

24. A double-blind, placebo-controlled and randomized trial of Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Iran / Sajedah Nazari, Mehrdokht Mazdeh, Mohammad Taheri et al. // *Global Advanced Research Journal of Medicine and Medical Science*. — 2015. — Vol. 4, no. 5. — P. 235–239.

25. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke / W. Lang, C. H. Stadler, Z. Poljakovic et al. // *Int J Stroke*. — 2013. — Vol. 8, no. 2. — P. 95–104.
26. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial / D. F. Muresanu, W. D. Heiss, V. Hoemberg et al. // *Stroke*. — 2016. — Vol. 47, no. 1. — P. 151–159.
27. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke / M. R. Amiri-Nikpour, S. Nazarbaghi, B. Ahmadi-Salmasi et al. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. — 2014. — Vol. 10. — P. 2299–2306.
28. Cerebrolysin for vascular dementia / N. Chen, M. Yang, J. Guo et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2013. — Vol. 1. — P. CD008900.
29. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials / S. Gauthier, J. V. Proano, J. Jia et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 2015. — Vol. 39, no. 5-6. — P. 332–347.
30. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial / W. D. Heiss, M. Brainin, N. M. Bornstein et al. // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43, no. 3. — P. 630–636.
31. Ladurner, G. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial / G. Ladurner, P. Kalvach, H. Moessler // *J Neural Transm (Vienna)*. — 2005. — Vol. 112, no. 3. — P. 415–428.
32. R Core Team. — R: A Language and Environment for Statistical Computing. — R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015.
33. Ziganshina, L. E. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke / L. E. Ziganshina, T. Abakumova // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2015. — Vol. 6. — P. CD007026.

A meta-analysis. Cerebrolysin, Cortexin, Cellex, efficiency in vascular dementia, Alzheimer's disease and ischemic stroke

Plavinski S. L.

Doctor of Medicine, Head of Educational Department, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, s.plavinskij@gmail.com

Shabalkin P. I.

PhD, researcher, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russia, p.shabalkin@gmail.com

Over half of a century neuroprotective drugs are widely used in treating various neurological diseases. However, with the implantation of the principles of evidence-based medicine is still no clear answer how effective each of these drugs. In this work we are using statistical methods to collate the published data on the efficacy of the three drugs - cerebrolysin, cortexin and cellex. During the work we are faced with significant challenges in conducting the statistical data for all these drugs. The main obstacle for combining data for meta-analysis are marked differences in the design of clinical trials. We were able to find meta-analytic studies or combine data from clinical trials and conduct own statistical analysis only for cerebrolysin. Published data for cortexin and cellex are extremely heterogeneous and do not allow them to evaluate. Thus, as a result of this work we can conclude that the only evidence of the efficacy cerebrolysin has the highest level (1A) in vascular dementia and Alzheimer's disease. Unambiguous conclusion about the effectiveness of neuroprotective drugs in treatment of ischemic stroke on the basis of published data can not be done, further study are needed.

Key words: cerebrolysin, cortexin, cellex, meta-analysis

References

1. Vilensky B.S, "Modern approach to cerebrolysin administration - repeated course treatment of this medicine in patients with the history of recurrent hemispherical ischemic stroke." *Nevrologicheskij zhurnal* 1 (2007): 44-46.
2. Vlasov V.V, Introduction to evidence-based medicine. Moscow: Media Sfera, 2001. Print.
3. Shamalov N.A. Stakhovskaya L.V. Burenchev D.V. et al. "The effect of cerebrolysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 12 (2010): 34-37.
4. Belskaya G.N. Krilova L.G. Sokolov M.A. Izmailov I.A, "Possibilities of the treatment of speech impairment in the acute stage of ischemic stroke using neuroprotective therapy." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 9 (2015): 60-63.
5. Uhanova T.A. Gorbunov F.E. Dement'eva E.V, "Dynamics of indicators of brain activity against the background of complex rehabilitation with Cerebral Palsy." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 10 (2012): 28-30.
6. Semenihin D. G. Kuchaeva A. V. Karpov A. M. et al. "Additional features of correction induced by neuroleptics extrapyramidal disorders in patients with schizophrenia." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 11 (2013): 78-80.
7. Alifirova V. M. Dadasheva M. N. Doronin B. M, "Clinical efficacy and pharmacoeconomic characteristics neuroprotection cortexin low doses in the treatment of acute ischemic stroke." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 4 (2014): 41-46.
8. Shabanov P. D. Vostrikov V. V. Bushkova. N. V. et al. "Cortexin and metabolic activators in treating postabstinentnom syndrome." *Voенно-медицинский журнал* 2 (2007): 38-43.
9. Levin, O. S, Cortexin in treatment of vascular encephalopathy. In Cortexin: five years experience of domestic Neurology, Skoromets A.A. Djakonov M.M, editors. Sankt-Peterburg: Nauka, 2005. Print.
10. Levchuk, L. A, "Effect of neuroprotective drug Cortexin on the dynamics of the neuroendocrine system in individuals with organic emotional lability (asthenic) disorder." *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny* 1 (2013): 75-77.
11. Maksimova M. Yu. Bryuhov V. V. Timerbaeva S. L. et al. Small hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhage: cerebrolysin efficiency based on the results of a randomized triple-blind, placebo-controlled study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 1 (2009): 20-26.
12. Stahovskaya L. V. Meshkova K.S. Dadasheva M. N. "A multicenter, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cortexin in acute and early recovery period of hemispheric ischemic stroke." *Vestnik Rossijskoj voенно-медицинской академии* 1 (2012): 238-244.
13. Skorohodov A. P. Dudina A. A. Kolesnikova E. A. et al. "Neuroprotection and restoration of disturbed functions in ischemic stroke." *Consilium Medicum* 2 (2014): 30-34.
14. Skoromec A. A. Stahovskaya L. V. Belkin A. A, "New features of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 22 (2008): 32-38

15. Vorob'ev P. A. Bezmel'nicyna L. Yu. Krasnova L. S. et al. "Evaluation of medical technology applications with neuroprotective drugs and psychoactive effect: cortexin, piracetam, citicoline, cerebrolysin." *Klinicheskaya gerontologiya* 11-12 (2013): 14-25.
16. Skvorcova V. I. Stahovskaya L. V. Gubskij L. V. et al. "Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of Cerebrolysin in the treatment of ischemic stroke." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 11 (Supplement) (2004): 51-55.
17. Skvorcova V. I. Stahovskaya L. V. Shamalov N. A. Kerbikova O. B. "Results of a multicenter safety study and efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke." *Insul't* 16 (2006): 41-45.
18. Chukanova E. I. Gusev E. I. Belousov D. Yu. et al. "Results of a multicenter randomized controlled clinical studies and economic treatment of acute ischemic stroke Cerebrolyzin." *Nevrologicheskij zhurnal* 3 (2011): 14-37.
19. Solov'ev A. G. "Cortexin efficiency in the treatment of patients with chronic alcoholic encephalopathy and polyneuropathy." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 4 (2010): 48-51.
20. Skorohodov A. P. Dudina A. A. Kolesnikova E. A. "A comparative study of the efficacy of a number of neuroprotective in ischemic stroke." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 17 (Supplement) (2016): 52-56.
21. Uhanova T. A. "The effectiveness of acupuncture in combination with neuroprotective therapy in the form of hemiparetic cerebral palsy." *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 7 (2012): 28-31.
22. Uhanova T. A. "Microcurrent reflexology combined with neuroprotective in rehabilitation of patients with cerebral palsy." *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'utry* 5 (2012): 33-36.
23. Havinson V. H. Morozov V. G. Rybnikov V. Yu. Zakuckij N. G. "The effectiveness of cortexin at encephalopathy." *Klinicheskaya medicina* 4 (1999): 42-45.
24. Nazari Sajedeh, Mazdeh Mehrdokht, Taheri Mohammad et al. "A double-blind, placebo-controlled and randomized trial of Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Iran." *Global Advanced Research Journal of Medicine and Medical Science* 5 (2015): 235-239.
25. Lang W. Stadler C. H. Poljakovic Z, et al. "A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke." *Int J Stroke* 2 (2013): 95-104.
26. Muresanu D. F. W. Heiss DHoemberg. V. et al. "Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial." *Stroke* 1 (2016): 151-159.
27. Amiri-Nikpour M. R. Nazarbaghi S. Ahmadi-Salmasi B. et al "Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke." *Neuropsychiatr Dis Treat* Vol. 10 (2014): 2299-2306.
28. Chen N. Yang M. Guo J. et al. "Cerebrolysin for vascular dementia." *Cochrane Database Syst Rev.* Vol. 1 (2013): CD008900.
29. Gauthier S. Proano J. V. Jia J. et al. "Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials." *Dement Geriatr Cogn Disord.* 5-6 (2015): 332-347.
30. Heiss W. D. Brainin M. Bornstein N. M. et al. "Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial." *Stroke* 3 (2012): 630-636.
31. Ladurner, G. "Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial." *J Neural Transm (Vienna)* 3 (2005): 415-428.

32. *R Core Team.* — R: A Language and Environment for Statistical Computing. — R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015.

33. *Ziganshina, L. E.* “Cerebrolysin for acute ischaemic stroke.” *Cochrane Database Syst Rev.* 6 (2015): CD007026.