



## CEREBROLIZYNA W NEUROLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII: NOWE BADANIA KLINICZNE ORAZ ICH IMPLIKACJE PRAKTYCZNE

Cerebrolysin in neurology and intensive care: new clinical trials and their implications for routine care



Jacek Staszewski<sup>1</sup>, Aleksander Dębiec<sup>1</sup>, Bartosz Rustecki<sup>2</sup>, Marcin Mejer-Zahorowski<sup>1</sup>, Maciej Ziękwicz<sup>1</sup>, Aneta Wadowska<sup>1</sup>, Piotr Piasecki<sup>3</sup>, Katarzyna Gniadek-Olejniczak<sup>4</sup>

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Neurologii, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polska
3. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Pracownia Radiologii Zabiegowej, Zakład Radiologii Lekarskiej, Polska
4. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Rehabilitacji, Polska

Jacek Staszewski –  0000-0002-5588-9148  
 Aleksander Dębiec –  0000-0002-0780-3186  
 Bartosz Rustecki –  0000-0002-5364-1296  
 Marcin Mejer-Zahorowski –  0009-0002-2322-4042  
 Maciej Ziękwicz –  0009-0001-7632-5050  
 Aneta Wadowska –  0009-0001-7177-7701  
 Piotr Piasecki –  0000-0003-3968-7463  
 Katarzyna Gniadek-Olejniczak –  0000-0001-8837-8160

### Streszczenie

**Wprowadzenie i cel:** Cerebrolizyna jest preparatem o wielomodalnym działaniu cerebroprotektynowym, mogącym wpływać na działanie bariery krew–mózg, jednostki nerwowo-naczyniowej, oraz procesy plastyczności po uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego. Celem pracy jest syntetyczna prezentacja i krytyczna ocena nowych danych klinicznych (opublikowanych po 2020 roku) dotyczących zastosowania cerebrolizyny w ostrej fazie udaru niedokrwienego, w tym jako terapii skojarzonej z reperfuzją, oraz w neurointensywnej opiece u pacjentów z pourazowym uszkodzeniem mózgu. **Materiał i metody:** Przeprowadzono przegląd narracyjny randomizowanych badań klinicznych, metaanaliz oraz badań prospektywnych i obserwacyjnych, uwzględniając analizę NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), zmodyfikowaną skalę Rankina (mRS), transformację krwotoczną (HT), w tym objawową (sHT), a także bezpieczeństwo i wykonalność leczenia. **Wyniki:** Badania nad terapią łączoną cerebrolizyną z dożylną trombolizą z użyciem tkankowego aktywatora plazminogenu (CEREHETIS, CERE-LYSE) wykazały redukcję sHT po trombolizie i szybszą poprawę ocenianą w skali NIHSS, przy braku różnic w 90-dniowym mRS. W rejestrze C-REGS2 u chorych z umiarkowaną ostrą fazą udaru niedokrwienego cerebrolizyna wiązała się z korzystnym przesunięciem rozkładu mRS i lepszymi wynikami funkcji poznawczych. Trzy badania obserwacyjne po trombektomii, w tym jedno z 12-miesięczną obserwacją (CEREBROLYSIN-WIM Study) sugerują większą szansę uzyskania niezależności funkcjonalnej i redukcję HT/sHT, jednak brak randomizacji ogranicza możliwość wyciągania wniosków przyczynowych. W pourazowym uszkodzeniu mózgu projekt CAPTAIN (185 chorych) wykazał korzystny wpływ na globalny wielowymiarowy punkt końcowy oceniany w 90. dobie, przy porównywalnym bezpieczeństwie. Metaanalizy wskazują na poprawę wyników w skali Glasgow, bez redukcji śmiertelności, przy istotnej heterogenności danych. **Wnioski:** Istnieją obiecujące przesłanki dotyczące roli cerebrolizyny jako terapii wspomagającej reperfuzję/rehabilitację w ostrej fazie udaru niedokrwienego oraz jako interwencji wspomagającej w pourazowym uszkodzeniu mózgu. Potrzebne są jednak wieloośrodkowe randomizowane badania kliniczne z precyzyjną selekcją pacjentów oraz optymalizacją czasu, dawki i długości leczenia.

### Abstract

**Introduction and objective:** Cerebrolysin is a multimodal cerebroprotective agent that may improve the function of the blood–brain barrier, the neurovascular unit, and plasticity-related processes following central nervous system injury. This study aims to provide a comprehensive overview and critical evaluation of new clinical data (published after 2020) on the use of cerebrolysin in the acute phase of ischaemic stroke, including combination therapy with reperfusion strategies, and in neurointensive care for patients with traumatic brain injury (TBI). **Materials and methods:** A narrative review of randomised clinical trials (RCTs) involving cerebrolysin, meta-analyses, and prospective/observational studies was conducted, including analysis of the primary endpoints: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin Scale (mRS), haemorrhagic transformation (HT/sHT), safety, and treatment feasibility. **Results:** In the acute phase of ischaemic stroke, a meta-analysis of 14 RCTs showed a modest benefit in NIHSS scores without a consistent effect on 90-day mRS outcomes; CEREHETIS reported lower sHT when cerebrolysin was added early to thrombolysis, while the multinational C-REGS2 registry demonstrated a favourable ordinal shift in 90-day mRS and improved cognition without additional safety concerns. Observational post-thrombectomy studies, including cy-

clic regimens with 12-month follow-up, suggested higher odds of functional independence and reduced HT, although causal inference remains limited. In TBI, the CAPTAIN trial (185 moderate-to-severe cases) demonstrated a benefit on a multidomain global outcome at 90 days with comparable safety. Broader meta-analyses suggested improvement in Glasgow Outcome Scale scores, without a clear effect on mortality and with substantial heterogeneity across studies. **Conclusions:** Cerebrolysin appears most promising as an adjunct to reperfusion and rehabilitation in the acute phase of ischaemic stroke and as supportive therapy in TBI. Definitive multicentre RCTs are needed to refine patient selection, timing, and dosing.

**Słowa kluczowe:** cerebrolizyna; reperfuzja; udar niedokrwienny; udar rdzenia; pourazowe uszkodzenie mózgu

**Keywords:** cerebrolysin; reperfusion; acute ischaemic stroke; spinal stroke; traumatic brain injury

DOI 10.53301/lw/219235

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.02.2026

Zaakceptowano do druku: 12.03.2026

Opublikowano: 30.06.2026

**Autor do korespondencji:**

Jacek Staszewski

Wojskowy Instytut Medyczny –

Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Neurologii

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

e-mail: jstaszewski@wim.mil.pl

## Wstęp

Leczenie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu (ang. *acute ischemic stroke*, AIS) uległo zasadniczej zmianie wraz z upowszechnieniem terapii reperfuzyjnych – dożylniej trombolizy z użyciem tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator*, tPA) i trombektomii mechanicznej (ang. *mechanical thrombectomy*, MT). Priorytetem pozostaje możliwie szybkie przywrócenie przepływu w naczyniu odpowiedzialnym za niedokrwienie, jednak rosnące doświadczenia kliniczne wskazują, że techniczny sukces rekanalizacji nie zawsze przekłada się na pełny powrót sprawności. Problem ten dotyczy szczególnie udarów spowodowanych niedrożnością dużych naczyń (ang. *large vessel occlusion*, LVO), w których mimo skutecznej rekanalizacji mogą dominować mechanizmy uszkodzenia wtórnego, takie jak dysfunkcja jednostki nerwowo-naczyniowej, obrzęk cytotoksyczny i naczyniopochodny, mikrozakrzepy, zaburzenia mikrokrążenia i integralności bariery krew–mózg (ang. *blood–brain barrier*, BBB), prowadzące do wtórnego ukrwotocznienia (ang. *hemorrhagic transformation*, HT). W praktyce klinicznej skutkuje to rozbieżnością między sukcesem technicznym zabiegu (zwykle >90%) a wynikiem funkcjonalnym, ponieważ 30–50% chorych pozostaje długoterminowo niesamodzielna (tzw. daremna rekanalizacja – ang. *futile recanalization*).

W konsekwencji obserwuje się ponowne zainteresowanie strategiami cytoprotekcyjnymi i neuroregeneracyjnymi – zarówno jako terapią wspomagającą leczenie reperfuzyjne, jak i elementem wspierającym rehabilitację ukierunkowaną na indukcję plastyczności mózgu [1]. Równolegle rozwijane są inne podejścia adiuwantowe (m.in. hipotermia terapeutyczna, tlenoterapia hiperbaryczna oraz pre-kondycjonowanie przez niedokrwienie). Ich wdrożenie do praktyki klinicznej pozostaje jednak wyzwaniem z uwagi zarówno na aspekty techniczne, jak i zindywidualizowaną odpowiedź na leczenie. Odpowiedź ta może zależeć od lokalizacji udaru (podkorowy, korowy, tylnojamowy), jego etiologii (mikroangiopatia, makroangiopatia), czasu wdrożenia terapii, wydolności krążenia obocznego oraz innych czynników indywidualnych [2].

Cerebrolizyna jest jednym z najlepiej przebadanych leków neuroprotekcyjnych w chorobach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zarówno na modelach przedklinicznych, jak i klinicznych [3]. Jest podawanym pozajelitowo lekiem peptydowo-aminokwasowym, którego skład i multimodalny mechanizm działania naśladują endogenne czynniki neurotroficzne, co przekłada się na korzystne właściwości cytoprotekcyjne i neuromodulujące, obserwowane w udarze niedokrwiennym, pourazowym uszkodzeniu mózgu (ang. *traumatic brain injury*, TBI), łagodnych zaburzeniach poznawczych i otępieniu w przebiegu procesów alzheimerowskich, w otępieniu naczyniopochodnym, a także w mózgowej angiopatii amyloidowej, otępieniach monogenowych (np. mózgowej autosomalnie dominującej arteriopatii z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią, ang. *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL) oraz innych chorobach neurologicznych [4, 5]. Działanie cerebrolizyny opiera się na zróżnicowanych mechanizmach neuroprotekcji, neuroregeneracji oraz plastyczności neuronalnej i synaptycznej. Czynniki neurotroficzne zawarte w cerebrolizynie (m.in. mózgowy i rzęskowy czynnik neurotroficzny, czynnik wzrostu nerwów, oreksyny, enkefaliny) przenikają przez BBB, inicjują wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy Shh (ang. *sonic hedgehog*), prowadzą do aktywacji białek transkrypcyjnych, ekspresji endogennych neurotrofin i hamowania procesów ekscytotoksycznych oraz stresu oksydacyjnego, a także korzystnie wpływają na funkcje mikrogleju. W pracach przedklinicznych i klinicznych wykazano istotny wpływ cerebrolizyny na funkcje śródbłonna i BBB oraz redukcję ryzyka krwotocznego m.in. po zastosowaniu tPA poprzez przywrócenie integralności komórek endotelium i poprawę funkcji BBB [6]. Także w fazie podostrej i przewlekłej udaru, wśród chorych, u których stosowano cerebrolizynę jako leczenie uzupełniające wczesną i intensywną rehabilitację poudarową, wykazano zachęcające wyniki w zakresie poprawy neurologicznej i odzyskiwania funkcji motorycznych oraz sprawności mowy, przy dobrym profilu tolerancji i bezpieczeństwa [7]. Na podstawie tych danych cerebrolizyna uzyskała rekomendacje licznych

towarzystw naukowych (m.in. Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (2019), Europejskiej Akademii Neurologii i Europejskiej Federacji Neurorehabilitacji (2021), Niemieckiego Towarzystwa Neurorehabilitacji (2020)) w leczeniu wspomagającym wczesną rehabilitację poudarową, zwłaszcza u chorych z umiarkowanym lub ciężkim udarem [8].

Podobnie jak w kaskadzie niedokrwienia po udarze mózgu, TBI inicjuje złożone procesy wtórnego uszkodzenia obejmujące ekscytotoksyczość glutaminianową, napływ jonów  $Ca^{2+}$ , dysfunkcję mitochondrialną, stres oksydacyjny, neurozapalenie oraz uszkodzenie BBB z obrzękiem i zaburzeniami mikrokrążenia. Procesy te prowadzą do postępującej apoptozy, neurodegeneracji i pogorszenia funkcji neurologicznych (Ryc. 1) [9]. Na modelach przedklinicznych wykazano, że cerebrolizyna ma korzystne działanie farmakologiczne także w patomechanizmach TBI, m.in. poprawiając endogenną aktywność obronną mózgu poprzez utrzymanie neurotroficzności komórkowej, neuroprotekcję i neuroplastyczność [10]. Zgodnie z rekomendacjami komitetu naukowego STAIR XI, działanie cerebroprotekcyjne na różne punkty uchwytu w kaskadzie niedokrwienia lub uszkodzenia pourazowego, zastosowane w odpowiednim czasie ma kluczowe znaczenie dla zwiększenia skuteczności leczenia [11].

Dotychczasowe dane z randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) i metaanaliz dotyczące skuteczności cerebrolizyny w połączeniu z terapiami reperfuzyjnymi w AIS lub w intensywnej terapii u chorych z umiarkowanym lub ciężkim TBI pozostają nieliczne i mniej spójne, gdyż obejmowały heterogenne populacje pacjentów m.in. z AIS nieleczonych reperfuzyj-

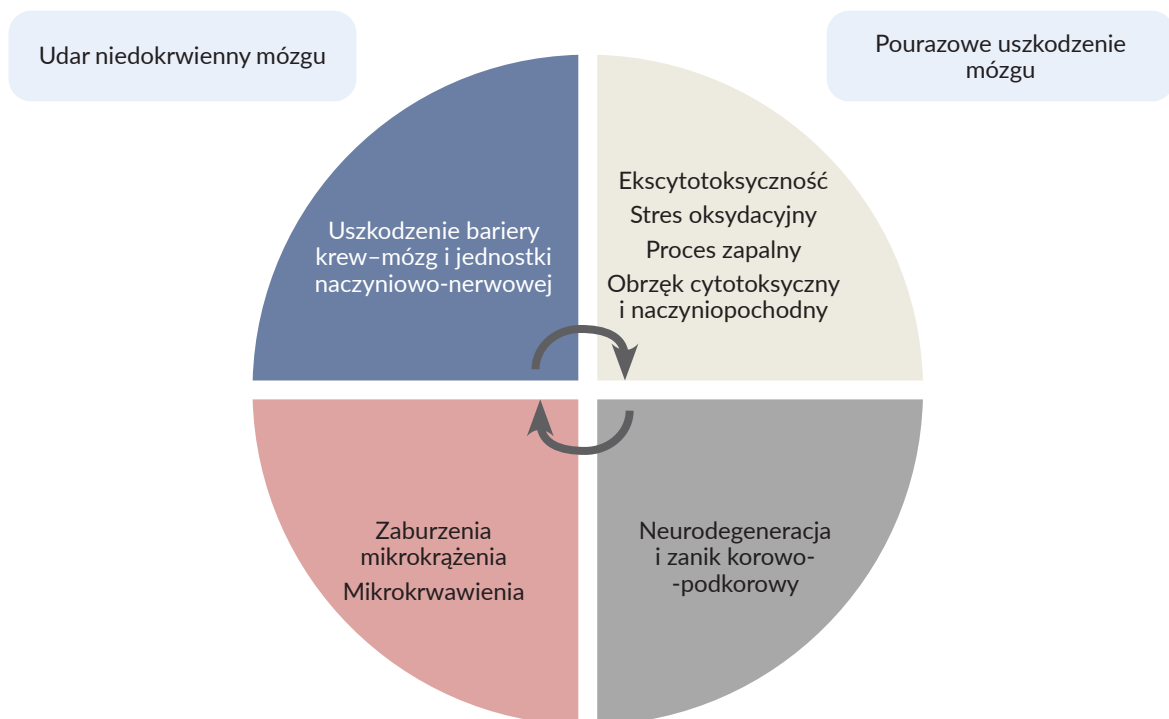
nie lub z łagodnym TBI. W ostatnich latach pojawiły się jednak wyniki nowych badań nad cerebrolizyną w intensywnej terapii neurologicznej. Uzasadnia to konieczność szerszej oceny roli cerebrolizyny jako terapii dodanej do leczenia tPA lub trombektomii mechanicznej w AIS oraz jako uzupełnienia standardowej intensywnej terapii po TBI, gdzie kluczowe jest przeżycie wczesnego efektu radiologicznego po mechanicznej trombektomii lub stabilizacji funkcji życiowych po TBI na wynik funkcjonalny zwłaszcza w obserwacji odległej.

## Cel

Celem pracy jest syntetyczna prezentacja oraz krytyczna ocena aktualnych danych pochodzących z badań klinicznych (ze szczególnym uwzględnieniem lat 2020–2025) dotyczących zastosowania cerebrolizyny w (1) leczeniu ostrej fazy AIS, w tym jako terapii skojarzonej z leczeniem reperfuzyjnym, (2) intensywnej opiece neurologicznej (zwłaszcza w pourazowym uszkodzeniu mózgu i krwotoku podpajęczynówkowym).

## Materiał i metody

Pracę przygotowano w formie przeglądu narracyjnego opartego na kluczowych randomizowanych badaniach klinicznych, metaanalizach oraz nowszych badaniach prospektywnych i obserwacyjnych (w tym analizach z dopasowaniem grup) oceniających skuteczność cerebrolizyny u chorych z AIS po leczeniu reperfuzyjnym (mechanicznej trombektomii lub trombolizie), z TBI lub z krwotokiem podpajęczynówkowym (ang. *subarachnoid hemorrhage*, SAH). Analizie poddano punkty końcowe o znaczeniu praktyczno-klinicznym: nasilenie deficytu neurologicznego w skali NIHSS (National Institutes



Rycina 1. Wspólne patomechanizmy ostrego udaru niedokrwinnego mózgu i pourazowego uszkodzenia mózgu

of Health Stroke Scale), wynik funkcjonalny w zmodyfikowanej skali Rankina (ang. *modified Rankin Scale*, mRS), stopień samodzielności w skali Barthel (ang. *Barthel Index*, BI), częstość HT, w tym objawowej transformacji krwotocznej (ang. *symptomatic hemorrhagic transformation*, sHT), bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane) oraz wykonalność i adherencję do schematów leczenia.

## Wyniki

### Ostry udar niedokrwienny – nowe dane w erze reperfuzyj

We wcześniejszych badaniach oraz metaanalizach dotyczących pacjentów z AIS leczonych nieinterwencyjnie i rozpoczynających leczenie cerebrolizyną w ciągu 48 godzin od udaru wskazywano na ogólnie korzystny profil bezpieczeństwa cerebrolizyny oraz możliwy trend w kierunku przyspieszenia poprawy neurologicznej, zwłaszcza u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim udarem [12]. Jednak analizowane populacje i stosowane protokoły leczenia cerebrolizyną były znacząco heterogenne, co wpływało niekorzystnie na jakość analizowanych danych [13]. W ostatnio opublikowanej największej metaanalizie obejmującej 14 RCT przeprowadzonych w latach 2004–2025 ( $n = 2884$ ), która uwzględniała dwa badania obejmujące pacjentów leczonych trombolitycznie, wykazano istotną poprawę w zakresie deficytu neurologicznego na korzyść leczonych cerebrolizyną (średnia różnica w redukcji NIHSS w trakcie hospitalizacji vs grupa kontrolna o 1,39 punktu; 95% CI: 0,53–2,25;  $p = 0,02$ ), przy braku istotnych różnic w zakresie uzyskiwanej samodzielności funkcjonalnej określanej jednak w szerokim zakresie między 21. a 90. dniem [14]. Autorzy metaanalizy podkreślili potrzebę przeprowadzenia dalszych badań wysokiej jakości, aby potwierdzić wpływ na długoterminowe (90-dniowe) wyniki funkcjonalne.

W erze leczenia reperfuzyjnego nowsze prace koncentrowały się na dwóch głównych celach:

- zwiększeniu odsetka chorych osiągających niezależność funkcjonalną po 90 dniach;
- redukcji HT/sHT i innych powikłań reperfuzyjnych.

### CEREHETIS – leczenie wspomagające terapię trombolityczną a ryzyko HT

W prospektywnym, randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu CEREHETIS (2024) oceniano wczesne włączenie cerebrolizyny jako terapii wspomagającej do tPA u pacjentów z AIS w zakresie tętnicy środkowej mózgu [15]. W analizowanej kohorcie chorzy w grupie interwencyjnej (IG,  $n = 126$ ) otrzymywali cerebrolizynę 30 ml iv przez 14 dni w połączeniu z tPA i standardową opieką, natomiast grupa kontrolna (CG,  $n = 215$ ) – tPA i standardową opiekę. Punktami końcowymi były powikłania krwotoczne: sHT oraz jakakolwiek HT, a także wynik funkcjonalny mierzony w skali mRS w 90. dobie od zachorowania. W analizie ITT (ang. *intention-to-treat*) wykazano istotną redukcję sHT w grupie cerebrolizyny (3,2% vs 9,3%; iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) 0,248; 95% CI: 0,072–0,851;  $p = 0,019$ ) przy tendencji do mniejszej częstości HT (15,9% vs 23,3%;  $p = 0,078$ ), w analizie PP (*per-protocol*) redukcja była znamienna zarówno dla HT (13,7% vs 22,9%; OR 0,417;  $p = 0,032$ ), jak i sHT (2,6% vs 9,0%; OR 0,171;  $p = 0,022$ ). W analizie *post hoc*

stwierdzono, że zmniejszenie ryzyka HT jest największe u chorych z istotnym ryzykiem krwotocznym wg skali HTI (m.in. niski ASPECTS, objaw hyperdensyjnej tętnicy środkowej mózgu, migotanie przedsionków) [16]. Dodatkowo obserwowano znaczącą, wczesną poprawę stanu neurologicznego w grupie IG (mediana NIHSS w 14. dobie 2 vs 3 punkty;  $p < 0,05$ ), bez istotnych różnic w stanie funkcjonalnym w skali mRS po 90 dniach. Leczenie było dobrze tolerowane. Dodatkowo, w podgrupie pacjentów poddawanych zaawansowanej diagnostyce obrazowej ( $n = 33$ ) wykazano istotną poprawę parametrów przepuszczalności BBB ocenianych w perfuzyjnym CT (iloczyn przepuszczalności i powierzchni) oraz mniejszą objętość zawału po 14 dniach w grupie cerebrolizyny. Wyniki te wspierają hipotezę, że stabilizacja BBB przez leczenie cerebroprotektcyjne może być jednym z mechanizmów ograniczania częstości powikłań krwotocznych po reperfuzyj. Autorzy wskazali, że zmniejszenie ryzyka krwotocznego przez cerebrolizynę potencjalnie umożliwi wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego o 1–2 dni wcześniej u pacjentów z wysokim ryzykiem HT.

Wyniki badania CEREHETIS były zbieżne z wynikami innego prospektywnego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania kontrolowanego placebo (CERE-LYSE, 2013), w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność skojarzenia alteplazy z cerebrolizyną u 119 chorych z AIS [17]. Leczenie rozpoczynano w ciągu 3 godzin od początku objawów; 1 godzinę po trombolizie podawano dożylnie 30 ml cerebrolizyny lub placebo przez 10 kolejnych dni. Badanie przerwano po trzeciej analizie pośredniej, ponieważ nie wykazano poprawy mRS w 90. dobie (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo; jednocześnie w analizie wtórnej istotnie więcej ( $p < 0,01$ ) pacjentów w grupie cerebrolizyny uzyskiwało poprawę neurologiczną w skali NIHSS, m.in. po 2 (45,8% vs 25,3%), 5 (66,1% vs 37,3%), 10 (72,1% vs 50,8%) i 30 (75,8% vs 57,6%) dniach.

### Terapia dodana do trombektomii mechanicznej

Opublikowano dotychczas kilka badań obserwacyjnych i klinicznych badań pragmatycznych dotyczących populacji leczonych MT, które wskazały na potencjalną poprawę wyników funkcjonalnych po 3 miesiącach od udaru oraz istotną redukcję powikłań krwotocznych przy stosowaniu cerebrolizyny.

W pilotażowym badaniu obserwacyjnym Poljakovic i wsp. (2021) oceniano chorych z umiarkowanym lub ciężkim AIS (NIHSS  $> 8$ ) po nieskutecznej rekanalizacji związanej z leczeniem MT (w skali TICI (*Thrombolysis in Cerebral Infarction*)  $< 2b$ ) i/lub tPA [18]. Do badania włączono 44 pacjentów, przydzielonych do leczenia cerebrolizyną (30 ml/dobę przez 14–21 dni, rozpoczęcie leczenia  $\leq 24$  godzin od początku objawów;  $n = 23$ ) lub otrzymujących standardową terapię ( $n = 21$ ). W 90. dobie nie wykazano istotnych różnic w rozkładzie wyników klinicznych (mRS), w obserwacji 12-miesięcznej odnotowano jednak trend w kierunku większego odsetka chorych z mRS 0–3 (70% vs 48%;  $p = 0,1$ ), istotnie mniejszą częstość HT (13% vs 38%;  $p < 0,05$ ) oraz dobry profil bezpieczeństwa cerebrolizyny. Wyniki tego pilotażowego badania miały istotne znaczenie dla projektu kolejnych badań, ponieważ wskazały na potencjalną opcję terapeutyczną z wykorzystaniem leczenia neuroprotektynowego

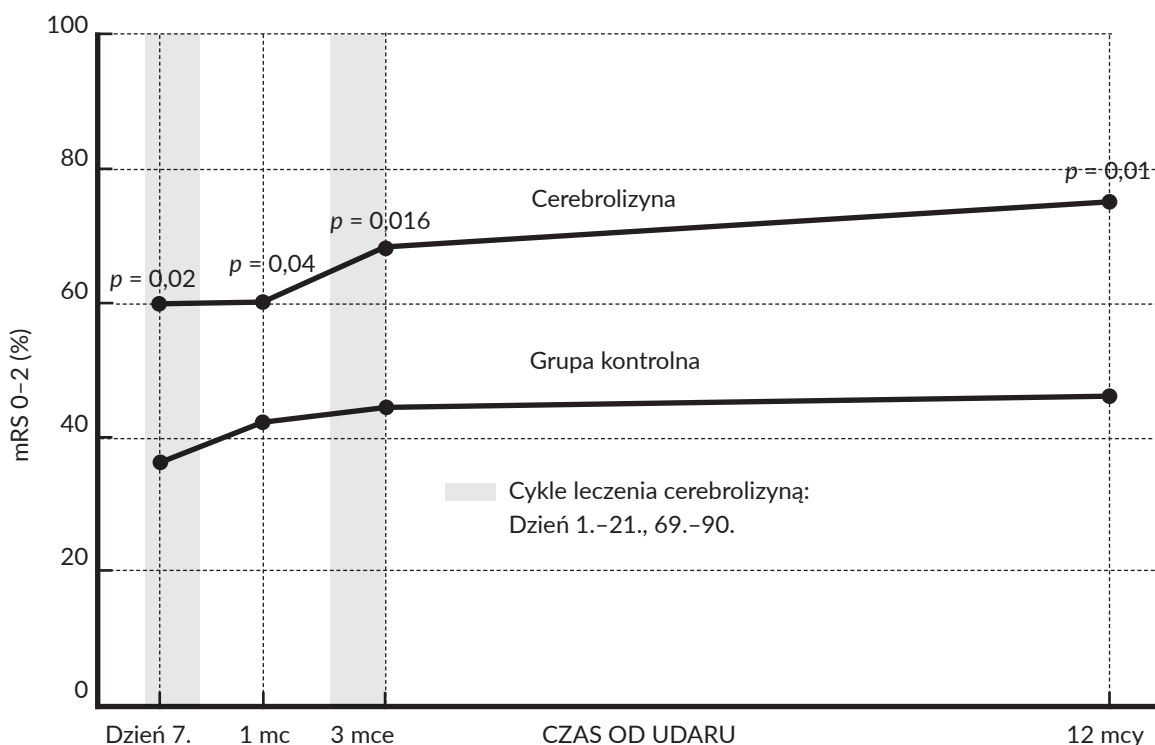
dla pacjentów, u których standardowe leczenie reperfuzyjne nie przyniosło oczekiwanych rezultatów.

Badanie ElBassiouny'ego i wsp. (2025) obejmowało prospektywną ocenę przebiegu AIS u chorych otrzymujących cerebrolizynę jako terapię dodaną po skutecznej MT (NIHSS  $\geq 10$ , wiek 18–80 lat; mTICI 2b/3, udar kardiogeny) [19]. Do analizy włączono 150 pacjentów: 75 kolejnych chorych otrzymało cerebrolizynę 30 ml i.v. raz dziennie przez 14 dni, rozpoczętą  $\leq 8$  godzin po MT, a 75 stanowiło historyczną kontrolę (MT  $\pm$  IV rt-PA bez cerebrolizyny). Głównym punktem końcowym był odsetek chorych z mRS 0–2 w 90. dobie, a drugorzędowym m.in. NIHSS i mRS w 14., 30. i 90. dobie, zaburzenia poznawcze oceniane w skali MoCA w 90. dobie, objawy i bezobjawowa HT oraz śmiertelność i działania niepożądane. Autorzy wykazali istotnie wyższy odsetek mRS 0–2 po 90 dniach w grupie cerebrolizyny vs grupie kontrolnej (odpowiednio: 64% vs 34,7%;  $p < 0,001$ ) oraz istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe wartości NIHSS i mRS w kolejnych punktach czasowych (14–90 dni), przy jednoczesnym istotnym ( $p < 0,01$ ) zmniejszeniu częstości jakiegokolwiek HT (20% vs 57,3%) i sHT (2,7% vs 41,3%) oraz niższej trzymiesięcznej śmiertelności całkowitej (5,3% vs 32%). W analizie podgrup z ASPECTS  $\leq 10$  wykazano lepszy wynik funkcjonalny mRS 0–2 po 3 miesiącach (odpowiednio cerebrolizyna vs grupa kontrolna; ASPECTS 8–10: 50,7% vs 32%; ASPECTS 6–7: 13,3% vs 2,7%). Wszystkie wyniki były spójne w pierwotnie analizowanej kohorcie jak i w grupach dopasowanych pod względem charakterystyki udaru w analizie PSM ( $n = 51$  par).

W badaniu Cerebrolysin-WIM Study prowadzonym przez polskich badaczy (2025) oceniano skuteczność le-

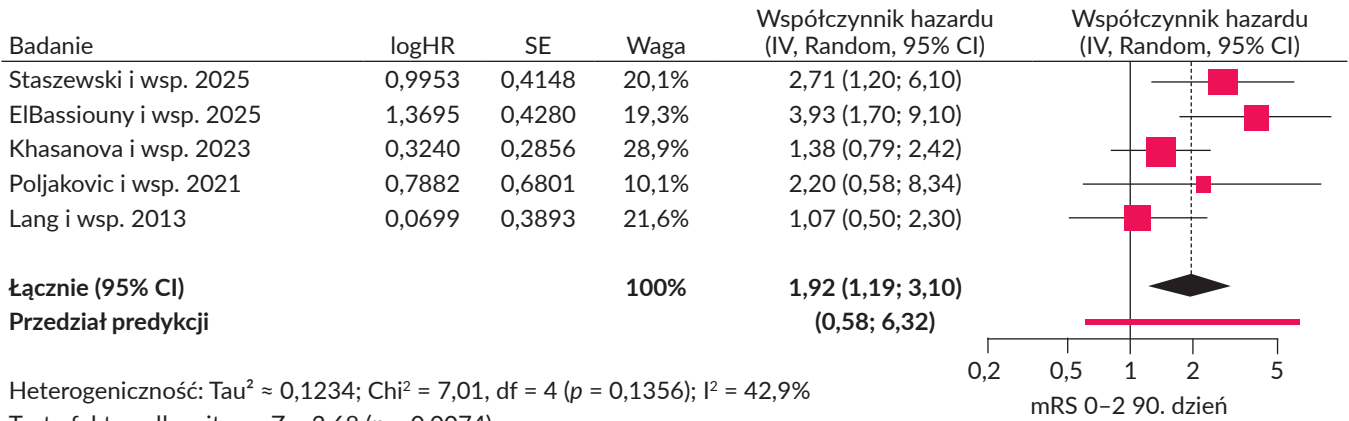
czenia u chorych selekcjonowanych pod kątem małego rdzenia zawału, wydolnego krążenia obocznego (CTA-CS 2–3) i skutecznej rekanalizacji (mTICI 2b–3) [20]. Było to jednośrodkowe badanie prospektywne, otwarte z zaślepioną oceną wyników, porównane z historyczną grupą kontrolną dopasowaną metodą PSM (50 pacjentów leczonych cerebrolizyną vs 50 w grupie kontrolnej). Cerebrolizynę podawano w dwóch cyklach: 30 ml iv w ciągu 8 godzin od początku objawów do 21 doby (I cykl) oraz w fazie rekonwalescencji między 69–90 dobą (II cykl). Pierwszorzędnym punktem końcowym była uzyskanie funkcjonalnej niezależności (mRS 0–2) w 90. dobie, którą obserwowano częściej w grupie cerebrolizyny (68% vs 44%;  $p = 0,016$ ; OR 2,7; 95% CI: 1,2–6,1; NNT 4,2) (Ryc. 2). Leczenie wiązało się także z mniejszym ryzykiem wtórnego HT (14% vs 40%;  $p = 0,02$ ; RR 0,37), szybszą poprawą neurologiczną (NIHSS w 7. dobie: mediana 3 vs 6;  $p = 0,01$ , lepszymi wynikami w skalach funkcjonalnych (Barthel Index w 30. dobie i po 3 miesiącach). Nie stwierdzono różnic w śmiertelności w 30. i 90. dobie między grupami. Odsetek chorych z mRS 0–2 po 90 dniach był wyższy u pacjentów, którzy otrzymali leczenie pomocowe tPA (80% vs 47,6%;  $p = 0,03$ ; OR 4,4; 1,1–17,7), z ASPECTS  $< 10$  (61,3% vs 26,3%;  $p = 0,02$ ; OR 4,4; 1,3–15,5), z trendem w kierunku samodzielności funkcjonalnej u pacjentów bez sHT (65,3% vs 34,7%;  $p = 0,07$ ; OR 2,39; 0,9–6,4).

Badanie Cerebrolysin-WIM Study jest dotychczas jedynym opublikowanym badaniem z 12-miesięcznym okresem obserwacji, w którym wykazano, że stosowanie cerebrolizyny wiązało się z większymi szansami niezależności funkcjonalnej po 12 miesiącach, po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających (aOR 6,10; 95% CI: 1,64–22,66;  $p < 0,01$ ) oraz korzystnym prze-

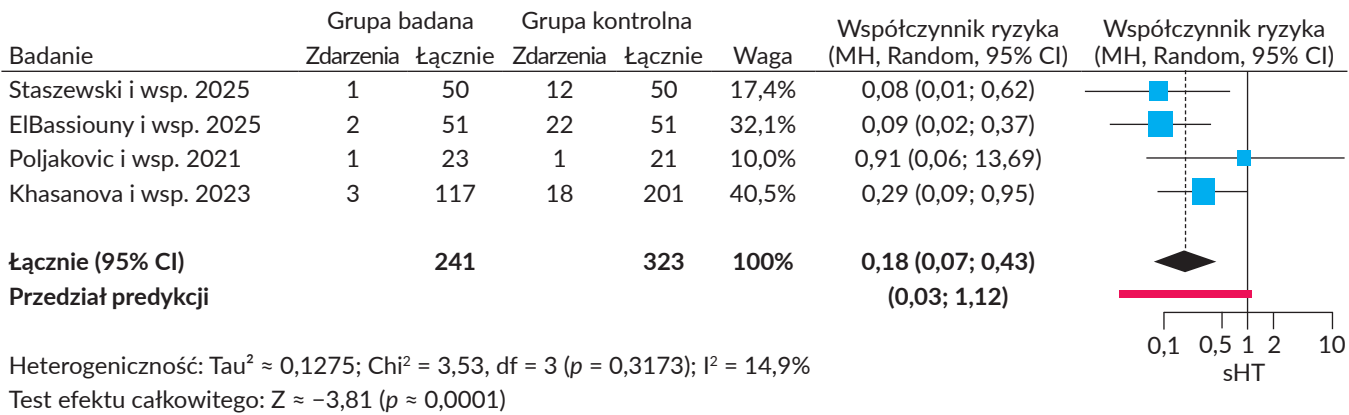


Rycina 2. Porównanie 12-miesięcznego przebiegu udaru w grupie leczonej cerebrolizyną i w grupie kontrolnej. mRS (ang. *modified Rankin Scale*) – zmodyfikowana skala Rankina

A.



B.



**Rycina 3.** Podsumowanie wyników badań nad cerebrolizyną jako terapią dodaną do reperfuzji w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu. **A.** Wpływ na stan funkcjonalny mRS 0–2 po 90 dniach. **B.** Wpływ na objawowe wtórne ukrwotoczenie sHT po 24 godzinach. mRS (ang. *modified Rankin Scale*) – zmodyfikowana skala Rankina, sHT (ang. *symptomatic secondary transformation*) – objawowa transformacja krwotoczna

sunięciem w kierunku mniejszej niepełnosprawności w całym 12-miesięcznym rozkładzie mRS (wspólny OR dla korzystnego przesunięcia 3,57; 95% CI: 1,42–8,93;  $p < 0,01$ ) [21]. Skumulowana śmiertelność po 12 miesiącach była podobna w obu grupach (po 18%). Wśród osób, które przeżyły, 6% pacjentów z grupy cerebrolizyny w porównaniu z 19% w grupie kontrolnej wymagało opieki instytucjonalnej (nieskorygowany OR 0,26; 95% CI: 0,07–0,99; NNT 8). W analizie wieloczynnikowej leczenie cerebrolizyną (obok mTICI 3, CTA-CS 3), było istotnym predyktorem uzyskania niezależności funkcjonalnej po 12 miesiącach (OR 3,5, 95% CI: 1,4–8,6,  $p < 0,05$ ).

Zestawiając wyniki omówionych czterech badań wskazuje się na istotny i korzystny wpływ cerebrolizyny na poprawę rokowania i odzyskanie samodzielności funkcjonalnej w 90. dobie oraz w redukcji ryzyka wtórnego ukrwotoczenia (Ryc. 3). Znaczenie kliniczne uzyskanych danych badawczych jest potencjalnie duże (poprawa wyników funkcjonalnych i bezpieczeństwa reperfuzji po MT), jednak interpretację ograniczają jednośrodkowy, nierandomizowany projekt badań, dlatego wyniki należy traktować jako wstępne i wymagające potwierdzenia w wielośrodkowych badaniach z randomizacją.

**Terapia uzupełniająca rutynową opiekę w AIS**

C-REGS2 (*Cerebrolysin REGistry Study in Stroke 2*) było prospektywnym, otwartym, kontrolowanym badaniem efektywności leczenia cerebrolizyną w rutynowej praktyce klinicznej w porównaniu ze standardową terapią prowadzoną w 16 krajach w latach 2018–2024 zgodnie z zasadami GRACE [22]. Do badania włączono chorych z AIS z umiarkowanym deficytem neurologicznym (NIHSS 8–15). Do analizy zakwalifikowano 1769 (1021 leczonych vs 748 w grupie kontrolnej). Mediana NIHSS wynosiła 10, schemat leczenia cerebrolizyną był zindywidualizowany i najczęściej obejmował dawkę 30 ml stosowaną przez 10 dni. Wielkość efektu raportowano jako uogólnioną miarę Mann–Whitneya (MW), interpretowaną probabilistycznie jako prawdopodobieństwo lepszego wyniku w grupie aktywnej terapii względem kontroli, gdzie  $MW > 0,50$  wskazuje przewagę leczenia. W ocenie głównego punktu końcowego (analiza porządkowa mRS po 90 dniach) cerebrolizyna okazała się istotnie skuteczniejsza od standardowej terapii ( $MW 0,6157$ ; 95% CI: 0,59–0,64;  $p < 0,0001$ ; OR 2,03, NNT 8,6), a korzystny efekt utrzymywał się także w analizie podgrup (np. niezależnie od wcześniejszej trombolizy, którą otrzymała tylko niewielka (około 20%) grupa chorych). Przewaga cerebrolizyny uwidoczniła się również w punktach drugo-

rzędowych (mRS w 21. dobie, NIHSS w 21. i 90. dobie), z umiarkowanym wzrostem odsetka bardzo dobrego wyniku funkcjonalnego (mRS 0–1, OR 2,74; 95% CI: 2,12–3,60;  $p < 0,0001$ ) oraz niezależności funkcjonalnej (mRS 0–2; OR 2,88; 95% CI: 2,28–3,68;  $p < 0,0001$ ). Odnotowano również lepsze wyniki w skali MoCA (MW 0,55; 95% CI: 0,53–0,58;  $p < 0,0001$ ) szczególnie u pacjentów z wyjściowymi deficytami poznawczymi. Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie między grupami.

#### Ostre niedokrwienie rdzenia i udar siatkówki

Ostre niedokrwienie rdzenia (zespół Becka) oraz zator siatkówki, spowodowane odpowiednio niedrożnością tętnicy rdzeniowej przedniej i tętnicy środkowej siatkówki, zaliczane są do spektrum udaru niedokrwiennego OUN. Zwykle mają niekorzystne odległe rokowanie, z utrzymującą się przewlekłe znaczną niesamodzielnością (z obustronnym niedowładem lub porażeniem kończyn poniżej poziomu uszkodzenia, utratą czucia bólu i temperatury oraz zaburzeniami autonomicznymi ze strony pęcherza lub jelit) lub jednooczną ślepotą. W pracy kazuistycznej przedstawiono przypadek 78-letniego pacjenta leczonego zachowawczo (leki przeciwkrzepliwne, steroidoterapia, intensywna rehabilitacja neurologiczna) z powodu zespołu niedokrwienia rdzenia, u którego obserwowano poprawę stanu klinicznego oraz radiologicznego po podaniu cerebrolizyny (w dwóch 10-dniowych cyklach). W opisywanym przypadku korzystny przebieg po zastosowaniu cerebrolizyny może wynikać przede wszystkim ze stabilizacji bariery krew-rdzeń, a także potencjalnych efektów neuroprotektoryjnych i przeciwobrzękowych, które mogły ograniczyć wtórne uszkodzenie rdzenia i sprzyjać poprawie klinicznej [23]. Podobny korzystny efekt opisywano również u pacjentów z udarem siatkówki, prawdopodobnie związany z wpływem na barierę krew-siatkówka [24]. Doniesienia te wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

#### Intensywna terapia i opieka neurologiczna

##### Pourazowe uszkodzenie mózgu

W obszarze intensywnej terapii neurologicznej dostępne dowody dotyczące cerebrolizyny są także zachęcające. Najczęściej analizowany był wpływ cerebrolizyny na przebieg TBI. Do badań włączano chorych w różnym stanie neurologicznym i czasie od urazu czaszkowo-mózgowego, stosowano także zróżnicowane dawki leku (10–50 ml/dobę) i długość terapii (5–30 dni). W większości prac odnotowano korzystny profil bezpieczeństwa oraz umiarkowany, zależny od doboru populacji trend potencjalnej korzyści z leczenia cerebrolizyną na poprawę funkcji poznawczych i samodzielności.

Projekt CAPTAIN obejmował analizę prospektywną dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań fazy IIIb/IV kontrolowanych placebo, do których włączono 185 chorych z umiarkowanym lub ciężkim TBI (Glasgow Coma Scale, GCS 6–12) i stosowano cerebrolizynę w trzech cyklach (50 ml/dobę przez 10 dni, następnie dwa cykle po 10 ml/dobę przez 10 dni) jako leczenie dodane do standardowej opieki. Biorąc pod uwagę złożoność kliniczną następstw TBI obejmującą deteriorację

ruchową i poznawczą (w tym zaburzenia w komunikacji, szybkości przetwarzania, pamięci roboczej i nastroju), analizę pierwotnego, wielowymiarowego punktu końcowego obejmującego 13 miar (funkcjonalnych i neuropsychologicznych) przeprowadzono metodą Wei-Lachina (test dla globalnego porównania wielu skorelowanych zmiennych), a wielkość efektu wyrażano jako uogólnioną miarę MW dla wyniku złożonego (MW<sub>combined</sub>).

W CAPTAIN I włączono 46 pacjentów (w tym 22 do grupy z cerebrolizyną); w analizie pojedynczych skal używano przewagę m.in. w teście Stroopa oraz Kolorowym Teście Łączenia Punktów część 1/2 (Tab. 1) [25]. W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ITT wynik był graniczny ( $p < 0,1$ ; MW = 0,63; 95% CI: 0,48–0,77; OR = 2,1), natomiast w analizie PP chorych leczeni cerebrolizyną uzyskiwali istotną poprawę wyników ( $p = 0,02$ ; MW = 0,69; 95% CI: 0,53–0,85; OR = 3,2) przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa z placebo.

W CAPTAIN II zrekrutowano 142 chorych (średni wiek 47,4 roku; średni GCS przy przyjęciu 10,4) [26]. W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ITT i PP wykazano istotny efekt na korzyść cerebrolizyny w 90. dobie (odpowiednio, MW = 0,59; 95% CI: 0,52–0,66;  $p = 0,01$ ; MW = 0,602; 95% CI: 0,53–0,68;  $p < 0,01$ ;  $n = 74/55$ ) oraz przewagę na korzyść cerebrolizyny we wszystkich 13 pojedynczych skalach. Przeżycie pacjentów leczonych cerebrolizyną nie różniło się od przeżycia pacjentów z grupy kontrolnej. Analizy podgrup wykazały istotne statystycznie zmniejszenie poziomu lęku u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niepełnosprawnością pourazową, z dużą wielkością efektu (standaryzowana różnica średnich, ang. *standardized mean difference*, SMD = 0,73) w grupie leczonej cerebrolizyną [27].

Prospektywna metaanaliza serii CAPTAIN (łącznie 185 pacjentów; średni GCS 10,3; wiek 45,3 roku) potwierdziła korzystny efekt cerebrolizyny w globalnym punkcie końcowym, znamienny w 30. dobie (MW<sub>combined</sub> = 0,60; 95% CI: 0,52–0,66;  $p = 0,02$ ; SMD = 0,31; OR = 1,69) oraz w 90. dobie (MW<sub>combined</sub> = 0,60; 95% CI: 0,52–0,68;  $p = 0,015$ ; SMD = 0,34; OR = 1,77), z dobrą spójnością między badaniami ( $I^2 = 0$  w analizach łączonych) i porównywalnym bezpieczeństwem [28].

Szerszą perspektywę przedstawia niedawno opublikowana przez polskich autorów metaanaliza obejmująca łącznie 10 badań ( $n = 8749$ ) o zróżnicowanych schematach leczenia (10–50 ml/dobę iv), czasie terapii wynoszącym 5–30 dni oraz rozpoczęciu leczenia od 24 godzin do ponad 20 miesięcy po urazie; trzy badania były zaślepione) [29]. Punkty końcowe stanowiły skale GCS, GOS (Glasgow Outcome Scale), śmiertelność oraz długość hospitalizacji. Wyniki wykazały istotną poprawę GOS na korzyść cerebrolizyny (różnica średnich, ang. *mean difference*, MD: 0,42; 95% CI: 0,262–0,581;  $p < 0,001$ , przy istotnej heterogeniczności grup  $I^2 = 70,55$ ), mniej jednoznaczny sygnał dla poprawy w skali GCS (MD 1,34; 95% CI: –0,258 do 2,945, przy bardzo dużej heterogeniczności  $I^2 = 94,20$ ). Nie stwierdzono wpływu na długość hospitalizacji (MD –1,255 dnia; 95% CI: –6,422 do 3,913;  $p = 0,634$ ;  $I^2 = 85,14$ ) ani na śmiertelność. W podsumowaniu metaanalizy wskazano na potencjalnie korzystny wpływ

**Tabela 1.** Zbiorcze zestawienie wyników badań CAPTAIN I i II w pourazowym uszkodzeniu mózgu (TBI) [25–28]

Projekt/populacja	Interwencja	Główny punkt końcowy	Wyniki pierwszorzędowe	Wybrane wyniki drugorzędowe	Analiza bezpieczeństwa
CAPTAIN I RCT, DB, placebo; umiarkowany/ciężki TBI; GCS 6–12; N = 46 (grupa aktywna/kontrolna: 22/24)	Cerebrolizyna 50 ml/dobę (10 dni), potem 10 ml/dobę (dni 31–40 i 61–70) vs placebo; oraz standardowa opieka medyczna	Wielowymiarowy złożony punkt końcowy skal funkcjonalnych i neuropsychologicznych (test Wei–Lachina; MWcombined) w dniach 10./30./90.	ITT: $p < 0,1$ ; MW = 0,63 (95% CI: 0,48–0,77); SMD = 0,45; OR = 2,1 PP: $p = 0,0240$ ; MW = 0,69 (0,53–0,85); SMD = 0,69; OR = 3,2	Stroop Word/Dots $p = 0,0415$ ; MW = 0,6816; Color Trails 1 $p = 0,0223$ ; MW = 0,72; Color Trails 2 $p = 0,0170$ ; MW = 0,73	Porównywalne z placebo
CAPTAIN II RCT, DB, placebo; umiarkowany/ciężki TBI; N = 139 w analizie (80/59); wiek 47,4; GCS 10,4; BPRS 2,6	Jak wyżej	Jak wyżej	Dzień 90.: MW = 0,59 (95% CI: 0,52–0,66); $p = 0,0119$	PP: dzień 90.: MW = 0,6026; $p = 0,0058$ . Digit Symbol $p = 0,0068$ ; Stroop Word/Dots $p = 0,0009$ ; Digit Span Fwd $p = 0,0164$ ; Bwd $p = 0,0014$ ; Color Trails 1 $p = 0,008$ ; HADS-D $p = 0,004$	Porównywalne z placebo
Analiza zbiorcza N = 185; wiek 45,3; GCS 10,3; BPRS 2,8	Jak wyżej	Jak wyżej	Dzień 30.: MW = 0,60; $p = 0,0156$ ; SMD = 0,31; OR = 1,69; Dzień 90.: MW = 0,60; $p = 0,0146$ ; SMD = 0,34; OR = 1,77	PP: dzień 90. (raport zbiorczy) Wei–Lachin: MW = 0,6272; $p = 0,0039$ ; $I^2 = 0$	Cerebrolizyna vs placebo: zgony 3,9% vs 8,4% SAE 7,8% vs 18,1%

RCT (ang. *randomized controlled trial*) – randomizowane badanie kliniczne; DB (ang. *double-blind*) – podwójnie zaślepienie; TBI (ang. *traumatic brain injury*) – urazowe uszkodzenie mózgu; GCS (ang. *Glasgow Coma Scale*) – skala śpiączki Glasgow; BPRS (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*) – krótka skala oceny psychiatrycznej; ITT (ang. *intention-to-treat*) – analiza zgodnie z przydziałem/randomizacją; PP (ang. *per-protocol*) analiza zgodnie z protokołem; Wei–Lachin test – test globalny dla wielu skorelowanych punktów końcowych; MW – efekt Manna–Whitneya; MWcombined – uogólnienie dla złożonego punktu końcowego (Wei–Lachin); CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; SMD (ang. *standardized mean difference*) – standaryzowana różnica średnich; OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; Digit Symbol – Digit Symbol Coding – test kodowania symboli/cyfr; miara szybkości przetwarzania; Digit Span Fwd/Bwd – powtarzanie cyfr wprost/wstecz (uwaga i pamięć robocza); HADS-D (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) – podskala depresji; SAE (ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenia niepożądane;  $I^2$  – statystyka heterogeniczności w metaanalizie

leczenia na wynik kliniczny lub funkcjonalny mierzony GOS (i prawdopodobnie także GCS), ale podkreślono także ograniczenia wynikające z heterogeniczności, różnorodnych schematów dawkowania i niedoboru dużych RCT, postulując dalsze badania ukierunkowane na określenie optymalnego protokołu leczenia.

Największe dotychczas retrospektywne badanie kohortowe (2015), obejmujące 6151 chorych, wykazało poprawę stanu świadomości oraz stanu funkcjonalnego w grupie cerebrolizyny (odpowiednio na podstawie skali GOS i mRS) w porównaniu z grupą kontrolną [30]. W innym badaniu retrospektywnym (2017), obejmującym 129 chorych po ciężkim TBI, stwierdzono korzystny wpływ leczenia dawką 10 ml/dobę przez 30 dni na poprawę stanu funkcjonalnego po 3 i 6 miesiącach [31]. Również w metaanalizie 8 badań wykonanych przed rokiem 2018, o różnej metodologii, wykazano, że chorzy leczeni cerebrolizyną ( $n = 112$ ) uzyskiwali korzystny wynik w skali GOS częściej niż osoby z grupy kontrolnej (OR 3,01; 95% CI: 1,7–5,1;  $p = 0,003$ ) oraz że prawdopodobieństwo poprawy funkcji poznawczych było w tej

grupie istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (OR 3,4; 95% CI: 1,8–5,2;  $p < 0,001$ ) [32].

#### Krwotok podpajęczynówkowy

W jedynym dotychczas opublikowanym pilotażowym badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo (2020) u chorych z SAH z tętniaka oceniano bezpieczeństwo i wykonalność interwencji związanej z podawaniem cerebrolizyny 30 ml/dobę iv przez 14 dni (rozpoczynanych w ciągu  $\leq 96$  godzin od zachorowania) w porównaniu z placebo; do badania włączono 50 pacjentów (25 vs 25) [33]. Leczenie było logistycznie możliwe do przeprowadzenia (wysoka kompletność podań i obserwacji) i wiązało się z podobnym do placebo profilem bezpieczeństwa. Jednocześnie nie wykazano przewagi w głównym funkcjonalnym punkcie końcowym po 6 miesiącach: odsetek dobrego wyniku funkcjonalnego (definiowanego jako Glasgow Outcome Scale-Extended, GOSE 5–8) wyniósł 76% w grupie otrzymującej cerebrolizynę vs 68% w grupie placebo (OR 1,49; 95% CI: 0,43–5,17). W analizach wtórnych (np. mRS) nie

stwierdzono istotnych różnic między grupami. Biorąc pod uwagę wysoką częstość wtórnego niedokrwienia po SAH oraz ograniczone możliwości zapobiegania skurczowi naczyńowemu, wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań w celu określenia efektywności terapii cerebroprotektoryjnych w tej populacji o wysokim ryzyku powikłań naczyniowych.

## Dyskusja

Upowszechnienie trombolizy dożylną i MT zasadniczo poprawiło rokowanie w AIS, ale jednocześnie uwidoczniło ograniczenia podejścia skoncentrowanego wyłącznie na uzyskaniu rekanalizacji. Nawet przy wysokim odsetku technicznie skutecznym zabiegów część chorych pozostaje długoterminowo niesamodzielna, co wskazuje, że o wyniku decydują również procesy zachodzące w mikrokrążeniu oraz na styku jednostki nerwowo-naczyniowej i bariery krew-mózg. Utrzymująca się dysfunkcja śródbłonna, zaburzenia na poziomie mikroperfuzji, obrzęk naczyniowy i aktywacja odpowiedzi zapalnej mogą podtrzymywać stres oksydacyjny, wpływać niekorzystnie na penumbę metaboliczną oraz nasilać wtórne uszkodzenie tkanki okołozawałowej [34].

Cerebrolizyna działa neuroprotektoryjnie i neurorestoracyjnie w udarze niedokrwinnym oraz po TBI, hamując kluczowe elementy kaskady niedokrwiennej i prozapalnej: ekscytotoksyczność glutaminianową i stres oksydacyjny. Dzięki temu ogranicza uszkodzenia DNA i białek oraz martwicę i apoptozę komórek. Równocześnie może wspierać różnorodne procesy naprawcze mózgu, promując neuro-, synapto- i aksonogenezę, co sprzyja przywracaniu funkcji neuronalnych. Te właściwości cerebrolizyny – głównie opisane na modelach przedklinicznych – doskonale wpisują się w nowo proponowaną taksonomię dla leków neuroprotektoryjnych (Tab. 2).

Również na podstawie badań klinicznych udowodniono, że cerebrolizyna wykazuje działanie multimodalne, wpływając na kilka elementów kaskady uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego, a także wspierając procesy plastyczności neuronalnej w fazie podostrej. Przedstawione w niniejszej pracy dane z badań reperfuzyjnych sugerują przede wszystkim możliwość redukcji powikłań krwotocznych przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. W CEREHETIS wczesne włączenie cerebrolizyny po tPA wiązało się z istotną redukcją sHT oraz trendem do redukcji HT, a w podgrupie, w której wykonano ocenę obrazową odnotowano poprawę parametrów przepuszczalności BBB i mniejszą objętość zawału [15]. W CERELYSE, mimo braku poprawy wyniku w skali mRS po 90 dniach (główny punkt końcowy), obserwowano szybszą poprawę neurologiczną w skali NIHSS w kolejnych punktach czasowych, co może wspierać hipotezę o wczesnym, biologicznym efekcie leku [17].

Wprawdzie dowody na skuteczność cerebrolizyny po MT pochodzą w większości z badań obserwacyjnych, ale w kilku niezależnych kohortach wykazano istotną redukcję powikłań krwotocznych oraz korzystny wpływ na wynik funkcjonalny. Pilotażowe badanie Poljakovic i wsp. sugerowało mniejsze ryzyko HT i korzystny trend w obserwacji 12-miesięcznej, choć liczba jego uczestników była niewielka i obejmowała chorych z nieoptymalnym

wynikiem rekanalizacji [18]. Badanie ElBassiouny'ego i wsp. wykazało wyższy odsetek pacjentów niezależnych funkcjonalnie (mRS 0–2) po 90 dniach oraz dużą redukcję HT/sHT w porównaniu z kontrolą historyczną, co należy interpretować ostrożnie z uwagi na możliwość błędów wynikających z różnic w opiece i doborze pacjentów do grup [14].

Szczególnie interesujące są wyniki badania Cerebrosin-WIM Study, w którym zastosowano selekcję pacjentów z małym rdzeniem zawału, wydolnym krążeniem obocznym i skuteczną rekanalizacją, a leczenie w dwóch cyklach wiązało się z większym odsetkiem niezależności funkcjonalnej (mRS 0–2) po 90 dniach oraz korzystnym przesunięciem rozkładu mRS, utrzymującym się do 12 miesięcy po korekcie o kluczowe predyktory wyniku po EVT [20, 21].

Ważne uzupełnienie tych badań przynoszą rejestry oparte na rzeczywistych danych klinicznych (*real-world evidence*). W rejestrze C-REGS2 cerebrolizyna stosowana wraz ze standardową terapią w umiarkowanym AIS wiązała się z korzystnym przesunięciem rozkładu mRS po 90 dniach w kierunku poprawy funkcjonalnej oraz poprawą w domenach poznawczych, przy braku różnic w bezpieczeństwie w porównaniu ze standardową opieką [22].

Wspólnym mianownikiem wyników tych różnych badań jest zmniejszenie ryzyka powikłań krwotocznych oraz poprawa sprawności, zwłaszcza u chorych z wyjściowo rozległym udarem. Prawdopodobnie ma to związek z poprawą funkcji BBB, która reguluje wiele procesów kluczowych dla homeostazy mózgu, m.in. mikrokrążenie i złożone funkcje jednostki nerwowo-naczyniowej. Tłumaczy to korzystny wpływ cerebrolizyny w innych chorobach OUN przebiegających z pierwotnym (TBI, SAH) lub wtórnym uszkodzeniem BBB (choroby neurodegeneracyjne) i może wskazywać na skuteczność także w uszkodzeniach bariery krew-rdzeń i krew-siatkówka. Jednak działanie cerebrolizyny w AIS i TBI wykracza poza korzystny wpływ na BBB, ponieważ poprawę stanu klinicznego obserwowano również u chorych bez HT oraz w odległej obserwacji klinicznej (np. 12-miesięcznej), gdzie wpływ następstw uszkodzenia BBB w fazie ostrej jest już minimalny [21].

Ponadto dobrze opisano neurotroficzne działanie cerebrolizyny oraz jej wpływ na poprawę plastyczności mózgu, m.in. podczas rehabilitacji afazji w fazie poudarowej, co wykazało w ostatnio opublikowanym badaniu ESCAS [7]. Dotychczas słabo poznany jest jednak wpływ cerebrolizyny na przebieg ostrej fazy udaru krwotocznego i SAH, chociaż w tych wskazaniach prowadzone są już badania (np. polskie badanie CLINCH) [35].

W TBI patomechanizmy wtórnego uszkodzenia (ekscytotoksyczność, napływ jonów  $Ca^{2+}$ , dysfunkcja mitochondriów, stres oksydacyjny, neurozapalenie i uszkodzenie BBB z zaburzeniami mikrokrążenia) są częściowo zbieżne z patomechanizmami AIS, co stanowi biologiczne uzasadnienie dla strategii cerebroprotekcji. Program CAPTAIN i metaanalizy badań wykazały istotny wpływ na poprawę wyników funkcjonalnych na korzyść cerebrolizyny w 90. dobie przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa z placebo, ale są obciążone dużą heterogenicznością

**Tabela 2.** Taksonomia leków o potencjalnym działaniu neuroprotektynym i ich mechanizmy działania w udarze niedokrwiennym

Cele fizjologiczne	Mechanizm	Przykłady z badań nad cerebrolizyną
<b>Neuroprotekcja „pomostowa” z leczeniem reperfuzyjnym (bridging neuroprotectives)</b>	Spowolnienie progresji zawału w fazie przed i krótko po reperfuzji. Podtrzymanie metabolizmu neuronalnego poprzez zwiększenie odporności na hipoksję.	1) Badanie CEREHETIS: jednoczesne podanie leku z wlewem r-tPA przed reperfuzją poprawiło wczesny stan neurologiczny [15]. 2) Model przemijającego zamknięcia tętnicy środkowej mózgu u szczura: podanie cerebrolizyny 3 godziny po niedokrwieniu zmniejszyło objętość zawału przez ograniczenie strefy penumbry metabolicznej (aktywacja szlaku CREB/PGC-1 $\alpha$ oraz hamowanie powstawania wolnych rodników, zapobiegano gromadzeniu mleczanów i rozwoju kwasicy mleczanowej) [2].
<b>Stabilizatory BBB</b>	Poprawa integralności BBB przed i po reperfuzji.	1) Badanie CEREHETIS: poprawa funkcji BBB wykazana w badaniach neuroobrazujących [15]. 2) Redukcja ryzyka wtórnego ukrwotoczenia przy zastosowaniu cerebrolizyny wykazana w badaniach różnych faz [15, 18] 3) Badanie przedkliniczne: poprawa funkcji BBB po leczeniu trombolitycznym przez cerebrolizynę poprzez poprawę funkcji połączeń ścisłych komórek śródbłonna ( <i>tight junctions</i> ) oraz obniżenie stanu prozapalnego i prokoagulacyjnego [18].
<b>Stabilizacja mikrokrażenia</b>	Ochrona integralności śródbłonna tętniczek i naczyń włosowatych, w zapobieganiu zjawiska <i>no-reflow</i> po reperfuzji	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie u 46 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu wykazało istotne zmniejszenie indeksu pulsacyjności po udarze, co sugeruje poprawę dynamiki mózgowego przepływu krwi w łożysku mikrokrażenia po leczeniu cerebrolizyną [34]
<b>Wczesna neuroprotekcja i zapobieganie uszkodzeniu reperfuzyjnemu</b>	Spowolnienie patologicznych procesów zapalnych, oksydacyjnych występujących bezpośrednio po reperfuzji.	Badanie przedkliniczne ( <i>in vitro</i> ): cerebrolizyna zmniejszyła śmierć neuronów w modelach naśladujących niedokrwienie, w tym w warunkach toksyczności glutaminianu, zahamowania metabolizmu indukowanego jodoocetanem oraz deregulacji gospodarki wapniowej indukowanej jonomycyną [31]
<b>Działanie przeciwobrzękowe</b>	Redukcja ryzyka obrzęku mózgu oraz wtórnemu wklonowaniu	Badania Woo i wsp. oraz Zhang i wsp. u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z tętniakiem lub urazowym uszkodzeniem mózgu wykazały istotne obniżenie markerów prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ oraz akwaporyny-4) kluczowych dla obrzęku naczyniopochodnego, co sugeruje, że cerebrolizyna może łagodzić szkodliwe skutki obrzęku mózgu i tym samym redukować wtórne uszkodzenia związane ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego i wgłobieniem [32].
<b>Opóźniona neuroprotekcja, indukcja neuroplastyczności</b>	Zmniejszenie następstw uszkodzenia reperfuzyjnego oraz apoptozy i dysfunkcji mitochondrialnej. Promowanie synaptogenezy i neuroplastyczności, poprawa funkcji jednostki naczyniowo-nerwowej.	1) Różne badania przedkliniczne wykazały, że cerebrolizyna posiada aktywność neurotroficzną, neuroprotektyną (poprzez ochronę przed ekscytotoksycznością indukowaną glutaminianem, proliferację neuronalnych komórek progenitorowych, co zwiększa różnicowanie neuronów i oligodendrocytów dzięki nasileniu sygnalizacji Shh i jej receptorów, modulowanie endogennych poziomów neurotrofin) co sprzyja poprawie powrotu do sprawności po udarze w przypadku podania <48 godzin w modelu niedokrwienia tętnicy środkowej mózgu [31,33]. 2) Badanie CARS i metaanalizy badań wykazały, że cerebrolizyna podawana raz dziennie przez 21 dni, rozpoczynając 24–72 godzin po początku udaru, korzystnie wpływa na sprawność funkcjonalną i ogólną sprawność u pacjentów w fazie wczesnej rehabilitacji poudarowej [26, 28].
BBB (ang. <i>blood-brain barrier</i> ) – bariera krew-mózg; r-tPA (ang. <i>recombinant tissue plasminogen activator</i> ) – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu		

ścią populacji oraz schematów dawkowania [25–28]. Z punktu widzenia praktyki OIT szczególnie istotne jest, że w badaniach o wyższym rygorze metodologicznym nie obserwowano sygnału pogorszenia bezpieczeństwa, co jest warunkiem koniecznym do prowadzenia dalszych prób pragmatycznych w populacji ciężkiego TBI, często obciążonej powikłaniami ogólnoustrojowymi.

Najważniejszym ograniczeniem obecnego stanu wiedzy pozostaje dominacja badań otwartych i obserwacyjnych w kontekście MT oraz częste stosowanie kontroli histo-

rycznych, co zwiększa ryzyko resztkowego wpływu czynników zakłócających (m.in. różnic w kwalifikacji do EVT, czasie do reperfuzji, standardach opieki poreperfuzyjnej, profilaktyce powikłań oraz intensywności i jakości rehabilitacji). Również w badaniach trombolitycznych brak spójnego wpływu na wynik w skali mRS w 90. dobie może wynikać z niedostatecznej mocy, różnic w oknie czasowym i doborze punktów końcowych oraz heterogeniczności populacji. W efekcie aktualne dane w AIS należy traktować jako obiecujące, ale wciąż niewystarczające do jednoznacznego wnioskowania na temat skuteczności.

Z praktycznego punktu widzenia najbardziej racjonalne wydaje się ukierunkowanie przyszłych wieloośrodkowych RCT na pacjentów przed lub wcześniej po reperfuzyj, u których ryzyko powikłań naczyniowych i uszkodzenia reperfuzyjnego jest największe (np. niski ASPECTS, zwiększone ryzyko HT, znaczny deficyt neurologiczny, brak krążenia obocznego). W projekcie badań powinno się uwzględnić: standaryzację wysokiej jakości rehabilitacji, wielowymiarowe punkty końcowe (funkcje poznawcze, nastrój, jakość życia i markery obrazowe, np. przepuszczalności BBB) oraz dłuższą obserwację ( $\geq 12$  miesięcy). Tylko takie podejście pozwoli wiarygodnie rozstrzygnąć, czy strategia łączenia reperfuzyj z cerebroprotekcją przekłada się na trwałą poprawę rokowania i redukcję niesprawności.

Jednak z perspektywy klinicznej, przy zachowaniu ostrożności interpretacyjnej, dane z ostatnich lat wspierają rozważenie cerebrolizyny jako spersonalizowanej terapii wspomagającej u chorych z umiarkowanym lub ciężkim udarem, zwłaszcza w ramach wczesnej rehabilitacji poudarowej oraz w scenariuszach o podwyższonym ryzyku uszkodzenia reperfuzyjnego, jak również u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim TBI. Zbieżność wyników kilku kohort, korzystny profil bezpieczeństwa oraz pojawiające się rekomendacje towarzystw naukowych w obszarze neurorehabilitacji sugerują, że dalsze badania są zasadne, a kluczowym wyzwaniem pozostaje identyfikacja populacji, która odniesie największą korzyść, oraz optymalizacja czasu rozpoczęcia, dawki i długości terapii.

## Wnioski

- Cerebrolizyna stanowi obiecującą terapię wspomagającą leczenie reperfuzyjne w AIS, potencjalnie łagodząc uszkodzenie reperfuzyjne i poprawiając wczesny stan neurologiczny oraz długoterminowe wyniki funkcjonalne. Dalsze badania są niezbędne do pełnego określenia roli cerebrolizyny w standardowym protokole leczenia ostrego udaru niedokrwienego, ze szczególnym uwzględnieniem optymalnego dawkowania, czasu rozpoczęcia terapii oraz identyfikacji podgrup pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z tego leczenia.
- W intensywnej opiece neurologicznej u chorych po TBI potwierdzono wykonalność i bezpieczeństwo stosowania cerebrolizyny, natomiast dowody skuteczności w odniesieniu do twardych punktów końcowych pozostają ograniczone. Konieczne są wieloośrodkowe RCT projektowane z uwzględnieniem realiów OIT.

## Piśmiennictwo

1. Ribó M, Staszewski J, Zeiler SR, et al. Cerebroprotection in acute ischemic stroke: Perspectives on combining cerebrolysin with recanalization therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2026; 35(1): 108515. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108515
2. Cozene B, Sadanandan N, Gonzales-Portillo B, et al. An extra breath of fresh air: hyperbaric oxygenation as a stroke therapeutic. *Biomolecules*, 2020; 10(9): 1279. doi: 10.3390/biom10091279
3. Mureșanu DF, Livinț Popa L, Chira D, et al. Role and impact of cerebrolysin for ischemic stroke care. *J Clin Med*, 2022; 11(5): 1273. doi: 10.3390/jcm11051273
4. Rockenstein E, Mante M, Adame A, et al. Effects of cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2007; 113(3): 265–275. doi: 10.1007/s00401-006-0166-5
5. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Zekry SH, et al. The possible role of cerebrolysin in the management of vascular dementia: Leveraging concepts. *Neuroscience*, 2025; 568: 202–208. doi: 10.1016/j.neuroscience.2025.01.040
6. Rybacka-Mossakowska J, Namysł K, Cierniejewski B, Michalak S. Prezentacja ustna, ESOC, Basel, 2024
7. Homberg V, Jianu DC, Stan A, et al. Speech therapy combined with cerebrolysin in enhancing nonfluent aphasia recovery after acute ischemic stroke: ESCAS randomized pilot study. *Stroke*, 2025; 56(4): 937–947. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.049834
8. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2019; 15(A): 1–156. doi: 10.5603/ppn.2019.0001
9. Rauchman SH, Zubair A, Jacob B, et al. Traumatic brain injury: mechanisms, manifestations, and visual sequelae. *Front Neurosci*, 2023; 17: 1090672. doi: 10.3389/fnins.2023.1090672
10. Lu W, Zhu Z, Shi D, et al. Cerebrolysin alleviates early brain injury after traumatic brain injury by inhibiting neuroinflammation and apoptosis via TLR signaling pathway. *Acta Cir Bras*, 2022; 37(6): e370605. doi: 10.1590/acb370605
11. Lyden P, Buchan A, Boltze J, Fisher M; STAIR XI Consortium. Top priorities for cerebroprotective studies – a paradigm shift: report from STAIR XI. *Stroke*, 2021; 52(9): 3063–3071. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034947
12. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*, 2018; 39(4): 629–640. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0
13. Ziganshina LE, Abakumova T, Nurkhametova D, Ivanchenko K. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023; 10(10): CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub7
14. Patel PN, Mangal D, Patel K. Safety and efficacy of cerebrolysin for neurorecovery after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Cureus*, 2025; 17(8): e91054. doi: 10.7759/cureus.91054
15. Khasanova DR, Kalinin MN. Cerebrolysin as an early add-on to reperfusion therapy: risk of hemorrhagic transformation after ischemic stroke (CEREHETIS), a prospective, randomized, multicenter pilot study. *BMC Neurol*, 2023; 23(1): 121. doi: 10.1186/s12883-023-03159-w
16. Kalinin MN, Khasanova DR. Heterogeneous treatment effects of cerebrolysin as an early add-on to reperfusion therapy: post hoc analysis of the CEREHETIS trial. *Front Pharmacol*, 2024; 14: 1288718. doi: 10.3389/fphar.2023.1288718
17. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D; Lyse Study Group. 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*, 2012; 8(2): 95–104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x

18. Poljakovic Z, Supe S, Ljevak J, et al. Efficacy and safety of cerebrolysin after futile recanalisation therapy in patients with severe stroke. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021; 207: 106767. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106767
19. ElBassiouny A, Shehata MSA, Zaki AS, et al. Cerebrolysin as an adjuvant therapy after mechanical thrombectomy in large vessel occlusion cardioembolic stroke: a propensity score matching analysis. *Front Neurol*, 2025; 16: 1510284. doi: 10.3389/fneur.2025.1510284
20. Staszewski J, Dębiec A, Strilciuc S, et al. Efficacy of cerebrolysin treatment as an add-on therapy to mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion in anterior circulation: results of a 3-month follow-up of a prospective, open label, single-center study. *Transl Stroke Res*, 2025; 16(6): 1931–1946. doi: 10.1007/s12975-025-01355-z
21. Staszewski J, Dębiec A, Gniadek-Olejniczak K, et al. Cerebrolysin after endovascular thrombectomy in stroke: 12-month functional outcomes in a propensity-matched cohort. *Transl Stroke Res*, 2026; 17(2): 28. doi: 10.1007/s12975-026-01414-z
22. Vosko MR, Sanak D, Do Y, et al. C-REGS2-A multinational, high-quality comparative effectiveness study of cerebrolysin in moderate acute ischemic stroke. *Int J Stroke*, 2025; 20(9): 1060–1070. doi: 10.1177/17474930251375439
23. Mejer-Zahorowski M, Szewczuk A, Staszewski J. Successful treatment of anterior spinal artery syndrome with cerebrolysin. *Prezentacja ustna, World Stroke Congress, Abu Dhabi, October 2024*
24. Dębiec A, Kubiak M, Ziękiewicz M, et al. Zator tętnicy środkowej siatkówki leczony trombolitycznie i neuroprotekcją – opis przypadku i przegląd literatury. *Prezentacja ustna, XXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Białystok 10.09.2024*
25. Poon W, Matula C, Vos PE, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in acute brain injury and neurorecovery: CAPTAIN I – a randomized, placebo-controlled, double-blind, Asian-Pacific trial. *Neurol Sci*, 2020; 41(2): 281–293. doi: 10.1007/s10072-019-04053-5. Erratum in: *Neurol Sci*, 2020; 41(3): 733. doi: 10.1007/s10072-019-04149-y
26. Muresanu DF, Florian S, Hömberg V, et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. *Neurol Sci*, 2020; 41(5): 1171–1181. doi: 10.1007/s10072-019-04181-y
27. Mureșanu I, Grad DA, Mureșanu DF, et al. The effect of cerebrolysin on anxiety, depression, and cognition in moderate and severe traumatic brain injury patients: A CAPTAIN II Retrospective Trial Analysis. *Medicina (Kaunas)*, 2022; 58(5): 648. doi: 10.3390/medicina58050648
28. Vester JC, Buzoianu AD, Florian SI, et al. Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series. *Neurol Sci*, 2021; 42(11): 4531–4541. doi: 10.1007/s10072-020-04974-6
29. Jarosz K, Kojder K, Andrzejewska A, et al. Cerebrolysin in patients with TBI: systematic review and meta-analysis. *Brain Sci*, 2023; 13(3): 507. doi: 10.3390/brainsci13030507
30. Mureșanu DF, Ciurea AV, Gorgan RM, et al. A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity-related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015; 14: 587–599. doi: 10.2174/1871527314666150430162531
31. Khalili H, Niakan A, Ghaffarpassand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017; 152: 34–38. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.11.011
32. Ghaffarpassand F, Torabi S, Rasti A, et al. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018; 15: 127–135. doi: 10.2147/NDT.S186865
33. Woo PYM, Ho JWK, Ko NMW, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot trial to investigate safety and efficacy of cerebrolysin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol*, 2020; 20(1): 401. doi: 10.1186/s12883-020-01908-9
34. Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, et al. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014; 10: 2299–2306. doi: 10.2147/NDT.S75304
35. Kobayashi A, Rutkowska K, Gocyla-Dudar K, et al. Safety and feasibility of cerebrolysin in treatment of primary intracerebral hemorrhage (CLINCH) – a prospective, randomized, open-label, blinded endpoint pilot trial. *Front Neurol*, 2025; 16: 1602956. doi: 10.3389/fneur.2025.1602956