



Cerebrolysin®



การประชุมวิชาการกลางปี 2566 สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

ร่วมกับ บริษัท ชูมิตร 1967 จำกัด

เสนอบันทึกรายการบรรยาย เรื่อง

## GLOBAL WARMING LIFESTYLE AND WORK-RELATED NEUROLOGICAL DISORDERS

# Potential of Cerebrolysin in Stroke

วันที่ 22 ตุลาคม 2566 | ณ โรงแรมดุสิตธานี หัวหิน



ผู้ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยาย

**รศ.(พิเศษ) พญ.อรุณา ชุตินันตร**

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
สภากาชาดไทย



ผู้บรรยาย

**พญ.นภาศรี ชัยสินอนันต์กุล**

โรงพยาบาลวชิรพยาบาล 1

### Potential of Cerebrolysin in Stroke

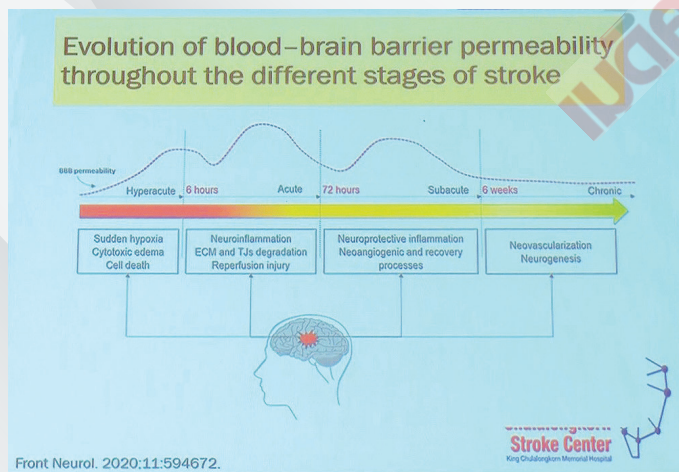
รศ.(พิเศษ) พญ. อรุณา ชุตินันตร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สภากาชาดไทย

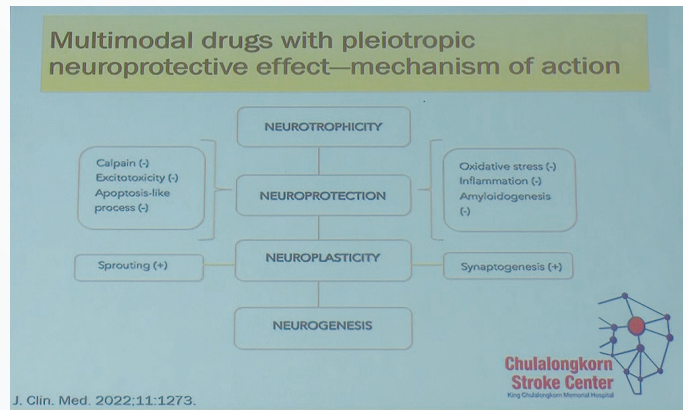
จากสถิติผู้ป่วยสมองขาดเลือด (ischemic stroke) จำนวนร้อยละ 25 สามารถให้การรักษาด้วย IV rTPA ได้ และมีเพียงจำนวนร้อยละ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยเท่านั้นที่สามารถให้การรักษาด้วย mechanical thrombectomy ได้ โดยจากข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) อัตราการได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดในประเทศไทย มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 5.96 ในปี พ.ศ. 2560 เป็นร้อยละ 9.26 ในปี พ.ศ. 2566 ส่วนข้อมูลจากการศึกษาในปี ค.ศ. 2015 ถึง ค.ศ. 2016 ในยุโรป 44 ประเทศ ค่าเฉลี่ยของอัตราการได้รับยาละลายลิ่มเลือดเท่ากับร้อยละ 7.3 และอัตราในประเทศจีน ปี ค.ศ. 2019 ถึงปี ค.ศ. 2020

อยู่ที่ร้อยละ 5.64 สำหรับข้อมูลผู้ป่วย ischemic stroke ที่ได้รับ endovascular thrombectomy ในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2566 มีจำนวน 1,733 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.2 โดยเมื่อเทียบกับสถิติในประเทศยุโรป ช่วงปี ค.ศ. 2016 ถึง ค.ศ. 2017 อยู่ที่ร้อยละ 1.93 และสถิติในประเทศออสเตรเลียอยู่ที่ประมาณร้อยละ 7 ในปี ค.ศ. 2016 อย่างไรก็ตาม แม้ว่าผู้ป่วย ischemic stroke จะได้รับ reperfusion therapy ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วย IV tPA (tissue plasminogen activator) หรือ thrombectomy ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 จะพบภาวะ disability ที่ 3 เดือน หลังการรักษา ซึ่งสาเหตุที่ทำให้ผลการรักษาในทางคลินิกล้มเหลว ได้แก่ futile recanalization, reperfusion injury, reocclusion และ blood-brain barrier (BBB) disintegration รวมถึงผู้ป่วยร้อยละ 3 ถึง 40 จะเกิดภาวะ hemorrhagic transformation

กลไกในการเกิด reperfusion injury ของสมอง ได้แก่ การเกิดภาวะ oxidative stress, inflammation, BBB injury หรือเกิด cell apoptosis หรือ necrosis โดยกระบวนการเกิด ischemic cell death ในสมองเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น astrocyte เกิด swelling หรือ free radical, basement membrane หรือ endothelium disruption รวมถึง immune cells ต่าง ๆ ก็มีบทบาทในการทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทในสมอง โดยในช่วง hyperacute stage ในช่วง 6 ชั่วโมงแรกของผู้ป่วย ischemic stroke พบว่า BBB permeability จะค่อย ๆ เพิ่มขึ้น โดยจะพบภาวะ hypoxia, cytotoxic edema และ cell death ในสมองได้ หลังจากนั้น 6 ชั่วโมง ถึง 72 ชั่วโมง ซึ่งอยู่ในระยะ acute stage ในช่วงนี้จะเกิดภาวะ neuroinflammation และ reperfusion injury ต่อมาในช่วง 72 ชั่วโมง ถึงระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในระยะ subacute stage จะพบภาวะ neuroprotective inflammation, neoangiogenic และ recovery process ซึ่งหลังจาก 6 สัปดาห์ ในระยะ chronic stage สมองจะเกิดกระบวนการ neovascularization และ neurogenesis ได้ โดยกระบวนการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นภายในสมองมีทั้งกระบวนการ endogenous defense activity (EDA) ซึ่งเป็นกลไกการปกป้องของเซลล์ประสาทในสมองและนำไปสู่ผลลัพธ์ของการรักษาที่ดี ได้แก่ กระบวนการ neuroprotection, neurotrophicity, neuroplasticity, neurogenesis แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า damage mechanism (DM) ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในสมองอาจนำไปสู่ผลลัพธ์ในการรักษาที่เลวลง ได้แก่ excitotoxicity, free radicals, metabolic dysfunction, inflammation, apoptosis-like process, protein misfolding เป็นต้น ดังนั้น เป้าหมายในการรักษา ischemic stroke ด้วยยา ยาควรรที่จะออกฤทธิ์แบบ multimodal mechanism ในการเสริม endogenous defense activity ของเซลล์ประสาทในสมอง โดยมีฤทธิ์ neuroprotective เช่น ยับยั้งภาวะ oxidative stress, ยับยั้ง inflammation, ลดภาวะ excitotoxicity หรือลดการเกิด apoptosis ของเซลล์ประสาทได้ รวมถึงยาควรรกระตุ้น synaptogenesis และ nerve sprouting ซึ่งจะช่วยกระตุ้นกระบวนการ neuroplasticity ได้



การศึกษาผลของการปกป้องเซลล์ประสาทในสมอง (neuroprotection) ในสัตว์ทดลองมักจะได้ผลที่ดี แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาผลของ neuroprotection ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ acute stroke ส่วนใหญ่มักล้มเหลว จึงมีการศึกษาออกไปถึงกลไกที่อาจจะช่วยเพิ่มผลการรักษาในมนุษย์ได้ โดย Guideline for the early management of patients with acute ischemic stroke (AHA/ASA guideline 2019)<sup>1</sup> ยังไม่ได้แนะนำการรักษาด้วยยาหรือไม่ใช่ว่าที่ให้ผล neuroprotective action เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial หรือ meta-analysis ที่ยืนยันประโยชน์จากการรักษาดังกล่าว โดย STAIR X Consortium<sup>2</sup> ได้เสนอไว้ว่า แม้ปัจจุบัน neuroprotective drug ยังไม่ได้แสดงถึงประโยชน์ในการรักษาภาวะ acute ischemic stroke แต่อย่างไรก็ตาม ยังสามารถที่จะศึกษาพัฒนา ยาเดิมหรือยาใหม่ที่มีฤทธิ์ดังกล่าวเพื่อใช้เป็น adjunctive treatment สำหรับ reperfusion therapy โดยยาดังกล่าวควรมีฤทธิ์ pleiotropic effect และออกฤทธิ์ได้หลายกลไกที่จะช่วยปกป้องเซลล์สมอง (brain cytoprotection)



การพิจารณาให้ neuroprotective agent อาจทำได้ในหลายช่วงของการรักษา ตั้งแต่ก่อนรับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (pre-hospital use) โดยการใช้ยาควรต้องปลอดภัยทั้งใน ischemic stroke และ hemorrhagic stroke, ไม่มีขั้นตอนที่ยุ่งยากในการบริหารยา หรือใช้ infusion pump, ไม่เกิดอันตรกริยากับ tPA และยาควรมีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพของการรักษาในช่วงแรก ส่วนยาที่อาจจะพิจารณาให้ขณะก่อนทำ intervention (pre-intervention use) ต้องไม่มีผลรบกวนการทำ thrombectomy, สามารถบริหารยาได้สะดวก รวมถึงคำนวณขนาดยาได้ง่าย จนถึงปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษา neuroprotective drugs หรือ cytoprotective drugs มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1967 รวมถึงการศึกษา Cerebrolysin ในผู้ป่วย stroke ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1991

Cerebrolysin เป็น complex compound ที่ส่วนประกอบของ peptide มีฤทธิ์ neurotrophic activity โดยตัวออกฤทธิ์แบบ multimodal action ได้แก่ กระตุ้น neurotrophicity และมีฤทธิ์ neuroprotection รวมถึงมีประโยชน์ในแง่ของ neuronal metabolism ที่จะช่วยต่อต้านการเกิดภาวะ hypoxia และยับยั้งการสะสมของ lactate โดยข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกของ Cerebrolysin จากการศึกษาร่วมของ Lang และคณะ<sup>3</sup> เป็นการศึกษาการใช้ alteplase (rt-PA) ร่วมกับ Cerebrolysin ในรูปแบบ prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study ในกลุ่มผู้ป่วย acute ischemic stroke (AIS) ที่เกิดอาการภายใน 3 ชั่วโมง โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ alteplase เพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยจำนวน 119 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับ IV Cerebrolysin หรือ placebo ที่ 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับ thrombolytic treatment และหลังจากนั้นผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะได้รับ IV Cerebrolysin หรือ placebo วันละครั้ง เป็นเวลา 10 วัน โดย primary outcome จะประเมินจาก modified Rankin Scale (mRS) วันที่ 90 ผลการศึกษาพบว่า mRS ของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณา secondary outcome ได้แก่ NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Cerebrolysin มีจำนวนผู้ป่วยที่มี NIHSS เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 6 วัน ที่ 2, 5, 10 และ 30 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม

การศึกษา CERHETIS โดย Khasanova และ Kalinin<sup>4</sup> เป็นการศึกษาในรูปแบบ prospective, randomized, open-label, parallel-group with active control, multicenter study โดยการศึกษาผลของ Cerebrolysin ขนาด 30 mL ต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน ร่วมกับการให้ alteplase (0.9 mg/kg) จำนวน 126 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ alteplase ร่วมกับการรักษามาตรฐาน จำนวน 215 ราย โดย primary outcome ได้แก่ any or symptomatic hemorrhagic transformation (sHT) ตั้งแต่วันที่ 0 ถึงวันที่ 14 และ secondary outcome ได้แก่ NIHSS วันที่ 1 ถึงวันที่ 14 และ mRS วันที่ 90 ซึ่งผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้ Cerebrolysin มีอุบัติการณ์ของ sHT น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ alteplase เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี odds ratio (OR) อยู่ที่ 0.248 (95% ช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 0.072-0.851; p = 0.019) โดยเมื่อพิจารณา mRS ที่ 90 วัน พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ Cerebrolysin มีประโยชน์ในการรักษาเมื่อใช้ใน ช่วงระยะเวลาที่เหมาะสม



## Study endpoints

|  | ITT Population, n=341 |                |         | PP Population, n=318 |                |         |
|--|-----------------------|----------------|---------|----------------------|----------------|---------|
|  | Cerebrolysin, n=126   | Control, n=215 | p-Value | Cerebrolysin, n=117  | Control, n=201 | p-Value |
| <b>Primary</b>                               |                       |                |         |                      |                |         |
| HT, n (%)                                    |                       |                |         |                      |                |         |
| Any  | 20 (15.9)             | 50 (23.3)      | 0.103   | 16 (13.7)            | 45 (22.9)      | 0.046   |
| Symptomatic                                  | 4 (3.2)               | 20 (9.3)       | 0.033   | 3 (2.6)              | 18 (9.0)       | 0.027   |
| Median time to any HT, days (IQR)            | 1 (1-1)               | 1 (1-1)        | 0.763   | 1 (1-1)              | 1 (1-1)        | 0.608   |
| Any HT occurred within 24 h after IVT, n (%) | 17 (13.5)             | 44 (20.5)      | 0.105   | 13 (11.1)            | 40 (19.9)      | 0.043   |
| <b>Secondary</b>                             |                       |                |         |                      |                |         |
| NIHSS (M, IQR)                               |                       |                |         |                      |                |         |
| Day 1, all patients                          | 5 (3-11)              | 6 (3-11)       | 0.536   | 5 (3-9)              | 5 (3-10)       | 0.412   |
| Day 1, patients with any HT                  | 11 (5-16)             | 14 (6-17)      | 0.493   | 8 (5-13)             | 14 (8-17)      | 0.158   |
| Day 14, all patients                         | 2 (1-6)               | 3 (2-7)        | 0.045   | 2 (1-6)              | 3 (1-6)        | 0.032   |
| Day 14, patients with any HT                 | 5 (2-11)              | 7 (2-13)       | 0.370   | 5 (2-8)              | 7 (2-12)       | 0.183   |
| mRS, day 90 (M, IQR)                         | 1 (0-2)               | 1 (1-3)        | 0.240   | 1 (0-2)              | 1 (0-3)        | 0.148   |
| Favorable outcome, n (%)                     | 95 (75.4)             | 150 (69.8)     | 0.265   | 95 (81.2)            | 150 (74.6)     | 0.179   |

- Early add-on of Cerebrolysin to reperfusion therapy: safe and significantly decreased the rate of symptomatic HT.  
- No effect on day 90 functional outcome

สำหรับการศึกษาความเป็นไปได้ของการใช้ Cerebrolysin แบบ pre-hospital use โดยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ร่วมกับโรงพยาบาลพญาไท 1 เป็นการศึกษาที่ทำในรูปแบบ prospective, open-label, pilot clinical trial ที่ได้ศึกษาการใช้ Cerebrolysin ในผู้ป่วย AIS ที่มีอาการภายใน 3 ชั่วโมง ก่อนรับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 10 ราย ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา Cerebrolysin ในโรงพยาบาล (EMS group) และกลุ่มที่ได้รับยา Cerebrolysin ใน mobile stroke unit (MSU group) โดยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ Cerebrolysin 30 mL เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ acute stroke โดยกรณี MSU group อาจมีการทำ CT scan และพิจารณาให้หรือไม่ให้ IV tPA โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะถูกนำส่งโรงพยาบาลเพื่อรับการรักษามาตรฐานในที่สุด โดยกลุ่ม AIS จะได้รับ Cerebrolysin ต่อเป็นเวลา 10 วัน แต่กลุ่มที่พบว่ามีภาวะ intracranial hemorrhage (ICH) จะไม่ได้รับ Cerebrolysin ต่อในแผนการรักษาปกติ การศึกษานี้พิจารณา feasibility outcome ได้แก่ primary outcome ซึ่งประเมินเวลาตั้งแต่ทีมแพทย์ถึงสถานที่เกิดเหตุจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา โดยผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 23 นาที โดยกลุ่ม EMS และ MSU เท่ากับ 18 นาที และ 26 นาที ตามลำดับ ส่วนผลการศึกษาอื่น ๆ ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการจนถึงเวลาที่ได้รับการรักษาไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม โดยผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 91.5 นาที และค่ามัธยฐานในกลุ่ม EMS และ MSU เท่ากับ 99 นาที และ 87.5 นาที ตามลำดับ, จำนวนผู้ป่วยที่อยู่ครบช่วงระยะเวลาการศึกษาที่มีจำนวน 18 ราย จากทั้งหมด 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 90 พบว่า กลุ่ม EMS ผู้ป่วยร้อยละ 80 อยู่จนครบการศึกษา ส่วนกลุ่ม MSU ผู้ป่วยอยู่จนครบการศึกษาทั้งหมด, จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute stroke พบว่า กลุ่ม EMS มีจำนวนร้อยละ 90 และในกลุ่ม MSU มีจำนวนร้อยละ 100 และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AIS พบว่า กลุ่ม EMS มีจำนวนร้อยละ 80 โดยผู้ป่วย 7 ใน 8 ราย ได้รับ tPA และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AIS ในกลุ่ม MSU มีจำนวนร้อยละ 70 โดยผู้ป่วย 5 ใน 7 ราย ได้รับ tPA เมื่อพิจารณา median mRS ของผู้ป่วย ischemic stroke ทั้งหมด (n=15) พบว่า เท่ากับ 4, 4, 2 และ 1 ณ วันที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล, วันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล, วันที่ 30 และวันที่ 90 ตามลำดับ ซึ่งการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้และความปลอดภัยในการใช้ Cerebrolysin แบบ pre-hospital use ในกรณีที่กำลังนำตัวผู้ป่วย acute stroke ส่งโรงพยาบาล

ปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิภาพของยา Cerebrolysin (CERECAP; Cerebrolysin RECanalization And Perfusion) ต่าง ๆ ทั้งการศึกษาการใช้ยาแบบ pre-hospital use การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย ischemic stroke ที่ให้ IV thrombolysis หรือมีการทำ thrombectomy รวมถึงศึกษาประสิทธิภาพของยาในเรื่องของ neuroprotection ต่อสมอง เช่น ผลต่อ BBB หรือ neuroimaging เป็นต้น ซึ่งจำเป็นที่ต้องติดตามข้อมูลประสิทธิภาพของยาดังกล่าวต่อไป

## Treatment of acute ischemic stroke

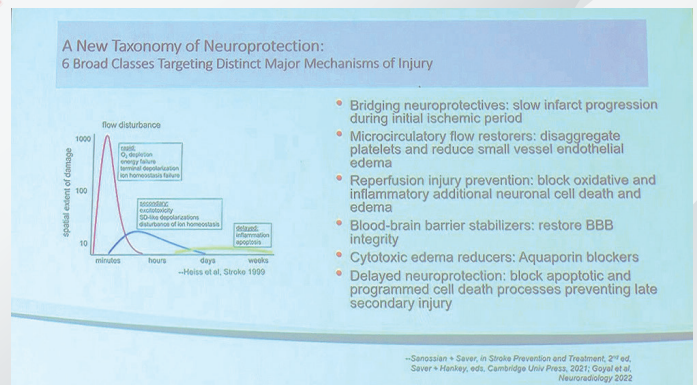
พญ. นภาศรี ชัยสินอนันต์กุล  
โรงพยาบาลพญาไท 1

หลักการในการรักษาผู้ป่วย acute ischemic stroke (AIS) ได้แก่ supportive care, avert clot propagation, recanalization, collateral enhancement และ neuroprotection/neurorecovery ซึ่งมีวิธีการ (methodology) ต่าง ๆ ที่ใช้ ได้แก่

1. Pharmacological treatment ได้แก่ การใช้ยา antiplatelet drugs, thrombolytic drugs และ neuroprotective drugs
2. Mechanical thrombectomy
3. Neuromodulation เช่น sphenopalatine ganglion (SPG) stimulation, vagal nerve stimulation, NME stimulation เป็นต้น

โดยจะเห็นได้ว่า neuroprotection เป็นกลยุทธ์หนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วย AIS ซึ่งเป้าหมายของการรักษาด้วยหลักการ neuroprotection มีด้วยกัน 6 ประการ ได้แก่

- การลด infarct progression เพื่อชะลอโอกาสที่สมองจะขาดเลือด
  - การเพิ่มปริมาณเลือดที่ไปยังบริเวณ microcirculation ซึ่งทำได้โดยการต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และลดการรวมของ endothelial cells ที่ small vessels
  - การป้องกันภาวะ reperfusion injury ซึ่งทำได้โดยการยับยั้งภาวะ oxidative stress และ inflammation
  - การเพิ่มความแข็งแรงของโครงสร้าง blood-brain barrier (BBB) ในสมองเพื่อไม่ให้เสียคุณสมบัติในการเป็นเยื่อเลือกผ่าน
  - การยับยั้งการเกิด cytotoxic edema
  - การยับยั้งไม่ให้เซลล์สมองเกิด apoptosis หรือ programmed cell death ที่จะส่งผลให้เกิด secondary injury
- โดยกลยุทธ์ในการรักษาหรือยาต่าง ๆ ที่มีการทดสอบคุณสมบัติ neuroprotection จนถึงปัจจุบัน เช่น hypothermia, glibenclamide, minocycline และอื่น ๆ มักไม่ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ที่ชัดเจนในผู้ป่วย AIS

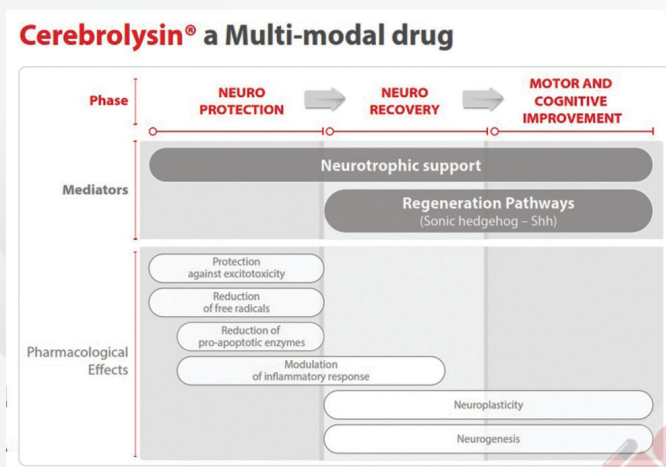


กรณีศึกษา ผู้ป่วยชาย อายุ 63 ปี มาด้วยอาการ vertigo, dysarthria for 12 h, numbness both side มีอาการข้างขวามากกว่าข้างซ้าย, CT brain: no hemorrhage ในการรักษาเบื้องต้นได้รับ ASA gr V 1x1 และ NSS IV 100 mL/h ต่อมามีการ refer มายังโรงพยาบาลอีกแห่ง อาการแรกเริ่มผู้ป่วย รู้สึกตัวดี, dysarthria, motor power right grade 4, left grade 5, ataxia, decrease PPS on right side ประเมิน NIHSS = 8 ผล MRI และ MRA brain พบ acute infarction ที่ left pons, basilar artery occlusion พิจารณาให้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel, atorvastatin 40 mg, Cerebrolysin 30 mL IV drip in 1 h และ plan endovascular thrombectomy หลังจากทำ thrombectomy ที่ 24 ชั่วโมง พบว่า ผู้ป่วยพูดได้ชัด ไม่มีอาการปากเบี้ยว ยกแขนได้ ไม่มีอ่อนแรง โดย motor power grade 5, NIHSS = 0 และ mRS = 0

Cerebrolysin เป็น protein-free hydrolysate หรือ peptide ที่สกัดจากสมองหมู โดยอยู่ในรูปแบบยาสำหรับฉีดขนาด 10 mL/ampule โดยข้อบ่งใช้สำหรับ Cerebrolysin ได้แก่ stroke, traumatic brain injury, Alzheimer's disease, vascular dementia สำหรับขนาดยาในการรักษา

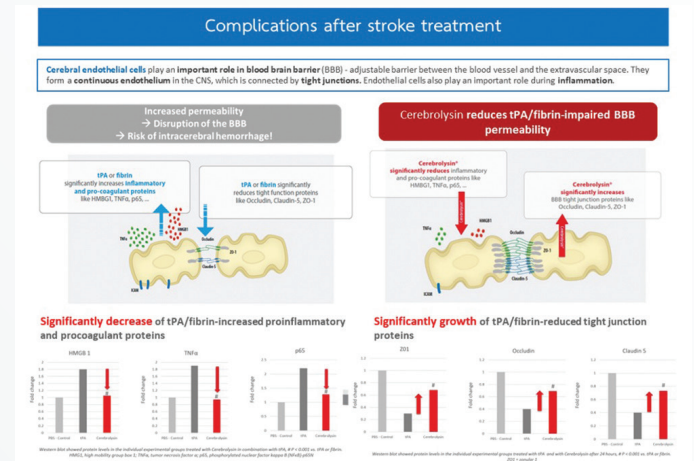


stroke อยู่ที่ 10-50 mL เป็นระยะเวลา 10-21 วัน Cerebrolysin มีคุณสมบัติของ peptide ที่คล้ายคลึงกับ endogenous neurotrophic factors (NTFs) เช่น CNTF (ciliary neurotrophic factor), GDNF (Glia-derived neurotrophic factor) และ IGF (insulin-like growth factor) โดย Cerebrolysin จะออกฤทธิ์คล้าย NTFs ในการกระตุ้น signal transduction pathways เช่น Act signalling ของเซลล์ในสมองให้เกิดการทำงานตามปกติ Cerebrolysin ออกฤทธิ์แบบ multi-modal คือ มีฤทธิ์ neurotrophic support, กระตุ้น regeneration pathway เช่น Sonic Hedgehog (Shh) signalling pathway ที่สำคัญสำหรับการสร้างและพัฒนาอวัยวะต่าง ๆ เช่น กระดูก กล้ามเนื้อ ทางเดินอาหาร ปอด และสมอง โดยมีการศึกษาพบว่า pathway ดังกล่าวมีความสำคัญสำหรับการสร้างเซลล์ประสาท รวมถึงกระบวนการ recovery ของเซลล์สมองด้วย นอกจากนี้ Cerebrolysin ยังยับยั้ง free radical, ลด pro-apoptotic enzymes, ควบคุมกระบวนการ inflammation รวมถึงกระตุ้น neurogenesis ดังนั้น Cerebrolysin จึงมีผลทั้งในระยะ neuroprotection, neurorecovery และ motor and cognitive impairment ของสมอง



ผลของ Cerebrolysin ในการลด hemorrhagic transformation หลังจากการเปิดหลอดเลือด (recanalization) ซึ่งทำได้โดยการให้ rt-PA หรือ tenecteplase หรือการทำ thrombectomy เนื่องจาก tPA อาจทำให้เกิดการอักเสบและทำให้ tight junction ของ BBB สูญเสีย integrity ไป Cerebrolysin สามารถช่วยลดการอักเสบจาก tPA และลดภาวะ impaired BBB permeability จากการให้ tPA ได้ถึงร้อยละ 50 ซึ่งยืนยันประโยชน์ของยาดังกล่าวได้จากผลการศึกษาของ Poljakovic และคณะ<sup>5</sup> ที่ได้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ Cerebrolysin ในผู้ป่วย severe stroke โดยการศึกษานี้ได้คัดกลุ่มผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาที่มี NIHSS มากกว่าหรือเท่ากับ 8 ที่จัดอยู่ในกลุ่ม moderate-severe stroke ที่มี large vessels occlusion ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ไม่ได้รับ Cerebrolysin เกิด hemorrhagic transformation ร้อยละ 38 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ Cerebrolysin อุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 13

โดย Cerebrolysin สามารถลด hemorrhagic transformation ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึงร้อยละ 66 และเมื่อพิจารณา mRS ที่ 12 เดือน พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 72.8 ในกลุ่มที่ได้รับ Cerebrolysin มีค่า mRS อยู่ที่ 0-3 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่า จำนวนผู้ป่วยอยู่ที่ร้อยละ 47.6 เท่านั้น นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ placebo มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Cerebrolysin คือ อยู่ที่ร้อยละ 42.9 และ 13.6 ตามลำดับ ดังนั้น การใช้ Cerebrolysin ร่วมกับ rt-PA จะช่วยลด hemorrhagic transformation, ลดการเกิด reperfusion syndrome, เพิ่มความปลอดภัยในการเปิดหลอดเลือด หรือ recanalization และช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย stroke ได้



จากการศึกษา CARS โดย Muresanu และคณะ<sup>6</sup> เป็นการศึกษาในรูปแบบ randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial ได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ Cerebrolysin เป็นเวลา 21 วัน ควบคู่ไปกับ early rehabilitation หลังจากเกิด stroke โดยมี primary endpoint คือ ARAT (Action Research Arm Test) score ที่ 90 วัน ผลการศึกษาพบว่า เมื่อผู้ป่วยได้รับ Cerebrolysin เป็นเวลา 14 วัน จนถึงวันที่ 90 วัน มีค่า ARAT score สูงกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับ Cerebrolysin เกิดความพิการน้อยกว่ากลุ่ม placebo เป็นผลให้เกิด post-stroke depression น้อยกว่าด้วย เมื่อพิจารณา secondary endpoint คือ mRS score กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Cerebrolysin จำนวนร้อยละ 42.3 ไม่เกิด disability อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo พบจำนวนผู้ป่วยร้อยละ 14.9 เท่านั้นที่ไม่เกิด disability อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น การใช้ Cerebrolysin ร่วมกับ early rehabilitation ในผู้ป่วย stroke ทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็วขึ้น และการใช้ Cerebrolysin เป็นเวลา 21 วัน น่าจะมีประโยชน์มากกว่าการใช้เพียง 10 วัน โดย Cerebrolysin มีความปลอดภัยและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ปัจจุบัน stroke rehabilitation guideline ต่าง ๆ ทั้งจากประเทศ Austria, Canada และ Germany ก็ได้แนะนำการใช้ Cerebrolysin สำหรับ stroke recovery ไว้เช่นเดียวกัน

### เอกสารอ้างอิง

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(12):e344-e418.
2. Savitz SI, Baron JC, Fisher M; STAIR X Consortium. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable X: Brain Cytoprotection Therapies in the Reperfusion Era. Stroke. 2019;50(4):1026-1031.
3. 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. 2013;8(2):95-104.
4. 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.
5. 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
6. Muresanu DF, Heiss WD, Hoernberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. Stroke. 2016;47(1):151-159.