



Место Церебролизина в реабилитации после ишемического инсульта

Острые нарушения мозгового кровообращения нередко заканчиваются летально или полной потерей трудоспособности. Своевременное начало комплексных лечебно-профилактических мероприятий существенно улучшает течение заболевания и минимизирует утраченные функции. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Эвер Нейро Фарма», обсуждались актуальные возможности применения препарата Церебролизин в остром периоде ишемического инсульта и периоде восстановления после инсульта на фоне реабилитационных мероприятий.



Профессор
Д.Ф. Мурешану

Степень восстановления утраченных функций после мозгового инсульта зависит от своевременной комплексной реабилитации. По мнению профессора Дафина Ф. МУРЕШАНУ (Dafin F. MURESANU, Румыния), комплексный подход должен включать конкретные терапевтические схемы с доказанной эффективностью и методы реабилитации, сфокусированные

Новые возможности восстановления моторной функции у пациентов после инсульта

на восстановлении нарушенных неврологических функций с учетом индивидуальных потребностей пациентов. Реализация такого подхода невозможна без целого ряда специалистов (невролога, логопеда, физиотерапевта, психолога и т.д.). Участие организованной междисциплинарной команды в ранней реабилитации пациентов с инсультом закреплено в руководстве Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) и Американской ассоциации по изучению инсультов (American Stroke Association) 2016 г. (уровень доказательности IA)¹.

Фактическая интенсивность и начало реабилитации в острой фазе влияют на постинсультный функциональный исход. Сложилось мнение о пользе интенсивной

и ранней реабилитации. Однако результаты австралийского крупномасштабного рандомизированного исследования AVERT показали, что у пациентов с острым инсультом очень ранняя и более интенсивная программа реабилитации ассоциировалась с более низкой вероятностью достижения благоприятных результатов через три месяца по сравнению с обычным лечением². Поэтому главным критерием начала реабилитации, по словам профессора Д. Мурешану, должно стать достижение пациентом биологической стабильности.

Далее докладчик рассмотрел возможности усовершенствования подхода к терапии ишемического инсульта с позиции нейропротекции. Он разделил нейропротекторы на три категории³.

¹ Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2016. Vol. 47. № 6. P. e98–e169.

² Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 386. № 9988. P. 46–55.

³ Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery // J. Cell. Mol. Med. 2012. Vol. 16. № 12. P. 2861–2871.



Сателлитный симпозиум компании «Эвер Нейро Фарма»

Первую категорию представляют так называемые супрессивные препараты, которые направлены на погашение очага ишемической полутени, или пенумбры. К сожалению, клинические исследования не продемонстрировали их эффективность, поэтому супрессивный подход не оправдан.

Ко второй категории относятся мономодальные плейотропные препараты, стимулирующие нейропластичность через определенное время после острой фазы инсульта. Из этих препаратов только флуоксетин подтвердил эффективность в клинических исследованиях.

Третью категорию составляют препараты, способные модулировать эндогенные процессы в головном мозге, – мультимодальные препараты, которые обладают нейротрофическим эффектом. Ярким представителем этой группы является Церебролизин. Церебролизин состоит из низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот, его получают с помощью стандартизированного ферментативного расщепления обезжиренных белков головного мозга свиней. Пептиды, содержащиеся в Церебролизине, представляют собой фрагменты ряда нейротрофических факторов головного мозга (цилиарного нейротрофического фактора, глиального нейротрофического фактора, инсулинового фактора роста 1 и 2). Указанные нейротрофические факторы проявляют нейропротективное и нейрорегенераторное действие в нервной ткани (усиливают нейропластичность и стимулируют нейрогенез), что характерно также и для Церебролизина.

«На сегодняшний день Церебролизин – единственный мультимодальный препарат, разрешенный к применению в Европе и одобренный для клинического исследования Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration). Собственный 25-летний опыт применения Церебролизина у порядка 30 тыс. пациентов подтверждает эффективность, высокий профиль безопасности и хорошую переносимость препарата», – отметил профессор Д. Мурешану.

В клинических исследованиях была показана эффективность Церебролизина в лечении ишемического инсульта как в остром, так и в восстановительном периоде.

Первым международным многоцентровым контролируемым двойным слепым рандомизированным исследованием безопасности и эффективности нейротрофических препаратов естественного происхождения стало исследование CASTA⁴. В нем оценивались клиническая эффективность и безопасность десятидневного курса лечения препаратом Церебролизин (30 мл/сут внутривенно) по сравнению с плацебо. Наилучшие результаты лечения были получены в подгруппе пациентов в наиболее тяжелом состоянии, которое оценивалось в более чем 12 баллов по Шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS). Так, разница в скорости восстановления неврологического дефицита к 90-му дню равнялась 3 баллам (-1,8 балла в группе плацебо против -4,8 балла в группе

Церебролизина). Летальность к 100-му дню составила 10,5% в группе Церебролизина и 20,2% в группе плацебо ($p < 0,05$).

В исследовании W. Lang и соавт. Церебролизин назначался в качестве вспомогательной терапии в дополнение к внутривенному введению рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (30 мл/сут, курс лечения – десять дней)⁵. На фоне комбинированной терапии наблюдалось выраженное раннее улучшение.

Профессор Д. Мурешану стоял во главе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования CARS, которое было сфокусировано на раннем восстановлении моторной функции верхних конечностей⁶. В исследовании приняли участие 208 пациентов, рандомизированные на две сопоставимые группы: в группе 1 ($n = 104$) через 24–72 часа после развития инсульта вводили Церебролизин в дозе 30 мл/сут в течение 21 дня инфузионно в течение 20 минут, в группе 2 ($n = 104$) – плацебо. В этом исследовании была реализована новая терапевтическая концепция: фармакотерапия у всех пациентов сочеталась с 21-дневной реабилитационной программой, которая начиналась в пределах 48–72 часов после развития инсульта.

Первичным критерием эффективности была оценка по Шкале функционирования верхней конечности (Action Research Arm Test – ARAT) на 90-й день. Тест ARAT позволяет комплексно и достоверно оценить восстановление моторной функции верхней конечности по возможности брать различные по размеру, весу и форме предметы.

⁴ 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. 2012. Vol. 43. № 3. P. 630–636.

⁵ Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D. 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. Vol. 8. № 2. P. 95–104.

⁶ Muresanu D.F., Heiss W.D., Homberg V. et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS). A randomized, double-blind, multicenter trial // Stroke. 2016. Vol. 47. № 1. P. 151–159.



Как отметил профессор Д. Мурешану, синергия фармакологического подхода и реабилитационных мероприятий дала положительный результат. Значительное превосходство применения Церебролизина по сравнению с плацебо отмечалось уже на 14-й день лечения. Анализ первичного критерия эффективности в группе, получавшей Церебролизин, показал увеличение среднего балла по шкале ARAT на 90-й день с $10,1 \pm 15,9$ до $40,7 \pm 20,2$, а в группе плацебо – с $10,7 \pm 16,5$ до $26,5 \pm 21,0$. Средние абсолютные значения баллов по шкале ARAT на 90-й день после инсульта составили в группе Церебролизина – $30,7 \pm 19,9$ (32,0; 36,5), в группе плацебо – $15,9 \pm 16,8$ (11,0; 22,0). Существенные различия между двумя группами были выявлены и при изучении вторичных критериев эффективности. Благоприятная оценка функционального восстановления по модифицированной шкале

Рэнкина от 0 до 1 (отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности) была зафиксирована у 42,3% пациентов в группе Церебролизина и только у 14,9% в группе плацебо. Аналогичные результаты были получены и в отношении оценки по модифицированной шкале Рэнкина от 0 до 2 (легкое нарушение жизнедеятельности). Превосходство препарата Церебролизин наблюдалось по шести из 12 критериев эффективности, включая оценку по шкале ARAT, NIHSS, индексу Бартел, опроснику SF-36 (физический компонент), Гериатрической шкале депрессии.

Безопасность терапии оценивалась на основании нежелательных явлений, основных показателей состояния организма и результатов лабораторных исследований. Развитие минимум одного нежелательного явления было зарегистрировано у 69,2% больных в группе Церебролизина и у 71,2% пациентов в группе плацебо. Большинство нежелатель-

ных явлений были легкой степени тяжести.

Результаты исследования CARS демонстрируют возможность раннего начала двойной интервенции, включающей реабилитационные мероприятия и долгосрочное применение Церебролизина. Положительные результаты такого подхода были подтверждены метаанализом исследований CARS-1 и CARS-2⁷. Таким образом, полученные данные доказывают благоприятное влияние Церебролизина на функциональность и общие результаты ранней реабилитации пациентов после инсульта.

«Использование препаратов с мультимодальным действием с соответствующей корректировкой дозы и длительностью применения в сочетании с реабилитационной программой представляет весьма перспективным», – констатировал профессор Д. Мурешану, завершая выступление.



Профессор, д.м.н.
А.А. Белкин

Острая церебральная недостаточность – полиэтиологичный, но монопатогенетичный процесс, то есть независимо от причины развивающийся по единому механизму. По словам Андрея Августовича БЕЛКИНА, д.м.н., профессора кафедры нервных болезней

Фармакомодуляция нейропластичности в реабилитации

и анестезиологии-реаниматологии Уральского государственного медицинского университета, директора Института мозга, при достаточной эффективности саногенетических механизмов, усиленных адекватной терапией, пациент пройдет всю цепь синдромологической эволюции острой церебральной недостаточности и достигнет выздоровления. В случае обрыва цепи наступит летальный исход или сформируется стойкий остаточный дефект. Саногенетическая траектория острой церебральной недостаточности включает период спонтанного восстановления, который возможно использовать для реализации реабилитационного потенциала.

Церебральная протекция – система эволюционно сформированных и генетически предопределенных саногенетических систем, которая прерывает или замедляет последовательность вредных биохимических или молекулярных событий, способных вызвать необратимый некроз клеток. Соответственно, нейрорепарация – тоже эволюционно обусловленный и генетически предопределенный процесс восстановления функционального состояния нервной системы в пределах реабилитационного потенциала, основанный на нейропластичности. Модуляция представляет собой внешнее воздействие на процесс нейропротекции и нейрорепарации

⁷ Guekht A., Vester J., Heiss W.D. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials // *Neurol. Sci.* 2017. [Epub. ahead of print].



Сателлитный симпозиум компании «Эвер Нейро Фарма»

в ходе острой церебральной недостаточности, изменяющее его течение.

Различают быструю и медленную нейропластичность. В основе быстрой нейропластичности лежит каскад механизмов, суть которых сводится к возможности оптимизировать энергетический баланс в зоне повреждения. Перфузионно-метаболический дистресс в зоне церебрального повреждения – это дефицит энергии, из-за которого нейрон не может восстановить электрическую исходную активность, что ведет к формированию острой церебральной недостаточности. Без реперфузии ишемический очаг, как правило, перерастает в инфаркт вещества мозга с некрозом клеток. Приходится бороться за зону ишемического поражения обратимого характера, или пенумбру, где находится популяция нейронов в состоянии деполяризации, которым необходимо помочь восстановить заряд. Быстрая нейропластичность ассоциируется с уменьшением отека и восстановлением кровообращения в зоне пенумбры. Временной отрезок быстрой нейропластичности не бесконечен, после него наступает время медленной нейропластичности, когда включаются все возможные механизмы нейрональной реорганизации. Среди них – привлечение функционально похожих путей взамен утраченных при повреждении, синаптогенез, активизация функционально «немых» межсинаптических связей, переключение функций (речевой центр в правом полушарии после гемикраниэктомии).

Профессор А.А. Белкин кратко охарактеризовал наиболее эффективные методы исследования нейропластичности. Так, например, функциональная магнитно-резонансная томография покоя позволяет оценить функциональную коннективность и структурную целостность моторных центров. Ее важное отличие от функцио-

нальной магнитно-резонансной томографии – отсутствие активных заданий и воздействий, предъявляемых пациенту.

Трактография (диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография) дает возможность обнаружить структурные связи между отделами головного мозга, нейропластичность белого вещества.

Транскраниальная магнитная стимуляция способствует точечной стимуляции моторных центров, которые приводят к изолированному возбуждению очень небольшой зоны и соответствующему моторному ответу. Это единственный способ получить ответ от моторных центров или их возбудить. Чувствительность транскраниальной магнитной стимуляции выше чувствительности трактографии (96 против 88%).

При навигационном магнитном картировании, используя виртуальный фантом мозга пациента, полученный при магнитно-резонансной томографии, направленно стимулируются целевые зоны. Если стимуляция оказывается эффективной (получен двигательный ответ), это регистрируется в форме адекватного миографического ответа и реального движения. Совокупность эффективных точек стимуляции образует зону коркового моторного центра для соответствующей двигательной функции.

Принципиальное отличие транскраниальной магнитной стимуляции от магнитного картирования состоит в том, что транскраниальная магнитная стимуляция выявляет неактивные моторные (потенциальные) центры, а не только функционально активные. Стимулируя разные точки в головном мозге, можно получить зоны, которые потенциально могут стать моторным центром. «Если сохранены кортикальные связи и есть моторный центр, стимуляция

которого подкреплена моторными ответами, значит, нельзя отказывать пациенту в шансе на восстановление двигательных функций», – уточнил профессор А.А. Белкин.

Таким образом, нейропластичность можно увидеть у отдельно взятого пациента, а это значит, что можно объективизировать и попытку терапевтического воздействия, ориентированную на нейропластичность. Это продемонстрировано в ряде клинических исследований, в которых эффективность Церебролизина в терапии больных, перенесших ишемический инсульт, была подтверждена с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и навигационной магнитной стимуляции.

Базовая терапия острой церебральной недостаточности носит симптоматический и превентивный характер и в основном определяется тяжестью основного синдрома. Перфузионно-метаболическое сопряжение составляет суть интенсивной терапии острейшего периода. Возможна ли фармакомодуляция быстрой нейропластичности? Пока эффективность терапевтических методик клинически не подтверждена.

Своевременная и адекватная реабилитация – способ поднять траекторию саногенеза и модулировать медленную нейропластичность. Слишком раннее стимулирование провоцирует дезадаптивный эффект, что и было продемонстрировано в исследовании AVERT². Если говорить о методах реабилитации как о технологии модуляции нейрорепарации, то, согласно последним метаанализам, преимущество сохраняется за магнитной стимуляцией. Ей несколько уступают фармакологические агенты, электромагнитная стимуляция и кинезитерапия.

Что касается фармакологической модуляции нейрорепарации, то особый интерес представляет

Неврология



В последнее время фокус применения препарата Церебролизин в рамках концепции мультимодальной терапии инсульта сместился в сторону фармакологического лечения в сочетании с реабилитационными мероприятиями. Эффективность такого подхода была подтверждена результатами исследований CARS и ECOMPASS

использование Церебролизина в качестве модулирующего компонента восстанавливаемого моторного процесса. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием в отношении головного мозга. В последнее время фокус применения препарата в рамках концепции мультимодальной терапии инсульта сместился в сторону фармакологического лечения в сочетании с реабилитационными мероприятиями. Эффективность такого подхода была подтверждена результатами исследований CARS⁶ и ECOMPASS⁸.

Как ранее отметил профессор Д. Мурешану, в исследовании CARS Церебролизин продемонстрировал эффективность и безопасность в качестве средства обеспечения реабилитации двигательной функции верхних конечностей.

Клиническое исследование ECOMPASS с участием 70 больных полушарным/субполушарным ишемическим инсультом показало, что комбинированное лечение (Церебролизин + реабилитационные мероприятия) в остром-подостром периоде инсульта статистически достоверно способствует восстановлению моторных функций у пациентов с тяжелыми двигательными на-

рушениями. При этом отличия по динамике улучшения относительно исходного уровня наблюдались уже к первому месяцу лечения. «Эти результаты подвигли нас на проведение собственного исследования», – сообщил профессор А.А. Белкин.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет с подтвержденным (по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга) диагнозом острого ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии (тяжесть инсульта от 5 до 24 баллов по шкале NIHSS) и гемипарезом с преимущественным поражением верхней конечности. Время от начала заболевания – не более 72 часов. Первичной конечной точкой исследования выбрана динамика оценки функции кисти по результатам теста для руки Френчай (Frenchay Arm Test) при сравнении данных на визите 5 и 0 в основной (Церебролизин в сочетании со стандартной терапией) и контрольной группе. Вторичные конечные точки включали динамику оценки функции кисти по результатам теста для руки Френчай, неврологического состояния по шкале NIHSS и шкале Рэнкина, изменения индекса Бартел, уменьшения инфаркта головного мозга по данным 3D-магнитно-резонансной томографии, топологии двигательных центров кистей в коре обоих полушарий по результатам навигационной транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга (Navigated Brain Stimulation – NBS).

В настоящее время проанализированы данные по десяти пациентам. Так, разница средних оценок по тесту Френчай на визите 5 между группами Церебролизина и плацебо составила 1 балл (нижняя граница одностороннего 95%-ного до-

верительного интервала 3,776, $p = 0,813$), превосходство не доказано. По шкале NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел – различий нет. Однако были получены различия при оценке порога моторного ответа по результатам NBS: порог ответа в группе Церебролизина статистически был ниже такового в группе плацебо (30 против 45,5 соответственно). Были установлены различия и при оценке латентности моторного ответа по результатам NBS на визите 4: медиана латентности ответа в группе Церебролизина была статистически значимо выше таковой в группе плацебо (24 против 21,65 соответственно).

Окончательные результаты исследования, по словам профессора А.А. Белкина, будут подведены через два года.

Заключение

Церебролизин – уникальный препарат, созданный на основе нейропептидов, сходных по структуре с определенными нейрорегуляторными факторами организма человека. Нейротрофические эффекты Церебролизина лежат в основе нейропротекции и нейрогенерации. Кроме того, Церебролизин обладает плейотропным и мультимодальным действием.

Представленные экспертами результаты исследований продемонстрировали эффективность и безопасность препарата Церебролизин как в остром периоде ишемического инсульта, так и в периоде восстановления на фоне проведения реабилитационных мероприятий. Эффективная комбинация Церебролизина и реабилитационной программы способствовала значимому улучшению функциональных возможностей пациентов. *

⁸ Chang W.H., Park C.H., Kim D.Y. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke // BMC Neurol. 2016. Vol. 16. ID 31.

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ ○ ДЕМЕНЦИЯ

ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

В прошлом месяце Павел Иванович страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений

Сегодня он принимает новые важные решения

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и БА^{6,7}
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ^{2,3}

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

EVER
П Р А Р М А

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтерах, Австрия.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Guehkt A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112(3): 415–428; 3. Chen C.C., Wei S.T., Tsaia S.C., Chen X.X., Cho D.Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec;27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;73(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guehkt A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J.V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERERUS\2017\09\300