

УДК

DOI:

## Восстановление после инсульта: концепция медикаментозного лечения в остром и подостром периодах (научный симпозиум EVER 16–18 мая, г. Прага, Чехия)

Robert Mikulik

Executive Committee of European Stroke Organization Department of Neurology and International Clinical Research Center of St. Anne's University Hospital and Medical Faculty of Masaryk University, Brno, Czech Republic

### Европейская организация по проблемам инсульта: интенсифицированное и ускоренное лечение инсульта (ESO-EAST). Достижения в 2016 году и дальнейшие программы

Заседание открыл представитель Европейской организации по проблемам инсульта (ESO) Dr. Robert Mikulik. Он коротко представил слушателям тему самого крупного проекта ESO, а именно — ESO-EAST (ESO-Enhancing and Accelerating Stroke Treatment — «Интенсифицированное и ускоренное лечение инсульта»), а также его достижения в 2016 году и дальнейшие перспективы (рис. 1).

Конечной целью данной инициативы является оптимизация тактики лечения инсульта в странах Центральной и Восточной Европы. В действительности этот проект территориально не ограничен и постепенно расширяется на другие регионы. Первые два года проекта были посвящены организации структуры руководства в странах региона и национальных руководящих комитетов.

Эти структуры представлены ведущими специалистами, членами научных сообществ, представителями других программ ESO, а также фармацевтической промышленности, включая компанию EVER Pharma. Компания EVER Pharma стала одним из главных спонсоров и инициаторов образовательных программ в сфере лечения инсультов. Предоставляя возможность таким медицинским сообществам, как Европейская организация по проблемам инсульта (ESO), реализовать свои образовательные программы, компания EVER делает существенный вклад в усовершенствование тактики оказания медицинской помощи при инсульте. Компания EVER Pharma является од-

ним из основных сторонников (и спонсоров) проекта ESO-EAST. Для проекта ESO-EAST была разработана система показателей качества (рис. 2) под названием Res-Q (Registry of Stroke Care Quality — реестр качества оказания медицинской помощи при инсульте).

**Достижения 2016 г. и планы на будущее**

St. Anne's University Hospital Brno

International Clinical Research Center



**ESO**  
EUROPEAN STROKE ORGANISATION



Европейская организация по проблемам инсульта: интенсифицированное и ускоренное лечение инсульта (ESO-EAST)



**Достижения 2016 г. и планы на будущее**

Руководящий комитет ESO-EAST  
Robert Mikulik<sup>1-3</sup>, Natan Borstein<sup>4</sup>, Veronika Svobodova<sup>3</sup>, Milan Vosko<sup>2</sup>,  
Francesca R. Pezzella<sup>5</sup>, Jennifer Thomsen<sup>1</sup>, Valeria Caso<sup>1,7</sup>

1. Исполнительный комитет Европейской организации по проблемам инсульта
2. Отделение неврологии Университетской больницы Св. Анны и медицинский факультет Масарикова университета, г. Брно, Чехия
3. Международный клинический исследовательский центр, Университетская больница Св. Анны, г. Брно, Чехия
4. Медицинский центр «Шаарей-Цедек», Иерусалим, Израиль
5. Клиника при Университете им. Кеплера, г. Линц, Австрия
6. Отделение лечения инсульта — отделение неотложной медицины, Медицинское лечебное учреждение Camillo Forlanini, г. Рим, Италия
7. Университет Перуджи, Больница Санта Мария дельа Мизерикордиа, Италия

**Рисунок 1. Проект Европейской организации по проблемам инсульта ESO-EAST**



**ESO**  
EUROPEAN STROKE ORGANISATION

[Support ESO](#) [News](#) [Contact Us](#)

[About ESO](#) [Membership](#) [Meetings](#) [Projects](#) [Resources & Education](#) [Publications](#)



**Проект ESO-EAST инициирует запуск системы Res-Q (Registry of Stroke Care Quality) — реестра качества оказания медицинской помощи при инсульте.**

Проект ESO-EAST (Европейская организация по проблемам инсульта: интенсифицированное и ускоренное лечение инсульта) направлен на оптимизацию тактики лечения инсульта в странах Центральной и Восточной Европы. В проекте ESO-EAST участвует около 20 стран.

Первым шагом к улучшению тактики лечения инсульта в этих странах является сбор данных, отражающих качество оказания медицинской помощи при инсульте. Данные будут собираться ежегодно в течение одного месяца и заноситься в недавно разработанный реестр под названием Res-Q (реестр качества оказания медицинской помощи при инсульте). Параллельно могут также использоваться национальные реестры качества оказания медицинской помощи при инсультах или SITS (Safe Implementation of Treatment in Stroke — внедрение безопасной тактики лечения инсульта). Данные из этого реестра должны служить инструментом для согласования с национальными правительствами изменений в тактике оказания медицинской помощи при инсульте.



«Мы гордимся тем, что смогли официально инициировать работу реестра Res-Q в ходе 2-го ежегодного съезда ESO-EAST в Барселоне в мае 2016 года. На протяжении прошлого года мы разработали техническую инфраструктуру, организовали команду сотрудников, подготовили средства коммуникации и методики сбора данных. Первый этап сбора данных запланирован на ноябрь 2016 года. Далее мы планируем осуществлять сбор данных ежегодно в течение марта», — комментирует Robert Mikulik, руководитель проекта ESO-EAST.

Представители стран, участвующих в проекте ESO-EAST, координируют процесс сбора данных на местах. Представителям стран будут предоставлены информационные материалы и сопроводительные инструкции на родном языке.

**Рисунок 2. Реестр Registry of Stroke Care Quality — система показателей качества, используемая в проекте ESO-EAST**

Работа реестра Res-Q началась со сбора данных в 2016 году и продолжилась в 2017 году. Доступ к нему открыт для всех центров по лечению инсульта, реестр является бесплатным и очень простым в использовании, отображаясь в виде единого окна для сбора данных. В реестр вносятся только основные показатели качества, такие как время госпитализации в инсультное отделение, оценка при поступлении по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS), анамнез применения пациентами аспирина и антикоагулянтов, этиология инсульта, проводилась ли операция реканализации и т.д. (всего 20–25 показателей), а весь объем собранных данных может быть при необходимости отредактирован в той

или иной стране. Для каждой страны существуют языковые версии реестра, что позволяет медсестрам без труда вводить данные. Сбор данных предусмотрен только на протяжении одного месяца в году, чтобы снизить нагрузку на центры лечения инсульта. Dr. Mikulik представил некоторые уже собранные в этом проекте данные, например процент операций по реканализации, проведенных в каждой стране (была выявлена значительная изменчивость показателей по странам), а также процент пациентов, находившихся на лечении в инсультных отделениях. После краткого знакомства с программой ESO-EAST председатель симпозиума Prof. Michael Brainin пригласил первого докладчика на этом заседании — Prof. Michael Chopp. ■

*Michael Chopp*

*Vice Chairman, Dept. of Neurology, Zoltan J. Kovacs Chair of Neuroscience Research, and Scientific Director, Neurosciences Institute Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, USA*

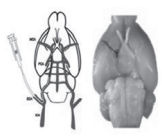
### **Строго научный подход в новых доклинических исследованиях Церебролизина при инсультах**

Церебролизин обладает сильными протекторными и репаративными терапевтическими эффектами при лечении инсульта, черепно-мозговых травм (ЧМТ), а также нейродегенеративных заболеваний. В этом докладе я подытожу данные, недавно полученные в ходе перспективных двойных слепых, плацебо-контролируемых доклинических исследова-

ний лечения эмболического инсульта, проведенных в строго научных условиях клинического исследования. Клиническая модель эмболического инсульта была индуцирована у крыс путем помещения предварительно сформированного кровяного сгустка в начало средней мозговой артерии. Мы представим результаты исследований дозозависимого эффекта


и терапевтического окна, продемонстрировавшие высокую терапевтическую эффективность Церебролизина. Кроме того, я могу предложить новое понимание многочисленных механизмов терапевтического действия Церебролизина. Будут представлены данные, согласно которым Церебролизин активирует экспрессию ангиопоэтина 1 (Ang1), который поддерживает целостность гематоэнцефалического барьера, обладает противовоспалительными свойствами, а также способствует образованию и росту новых аксонов. Важно отметить, что Церебролизин также усиливает экспрессию дифференцирующего морфогена Sonic Hedgehog (Shh), стимулирующего экспрессию клетками ряда специфических микроРНК (миРНК). Они представляют собой небольшие некодирующие РНК, способные одновременно регулировать трансляцию многих генов в посттранскрипционном периоде. Ген Shh усиливает экспрессию клетками группы специфических микроРНК, в частности кластера миРНК-17-92. Этот кластер миРНК обладает мощными противовоспалительными свойствами, а также активирует образование и рост новых аксонов. Таким образом, мы продемонстрировали, что Церебролизин обладает многофакторным нейроваскулярным ремоделирующим воздействием на ткани, ускоряю-

**Перспективные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования дозозависимого эффекта и терапевтического окна**



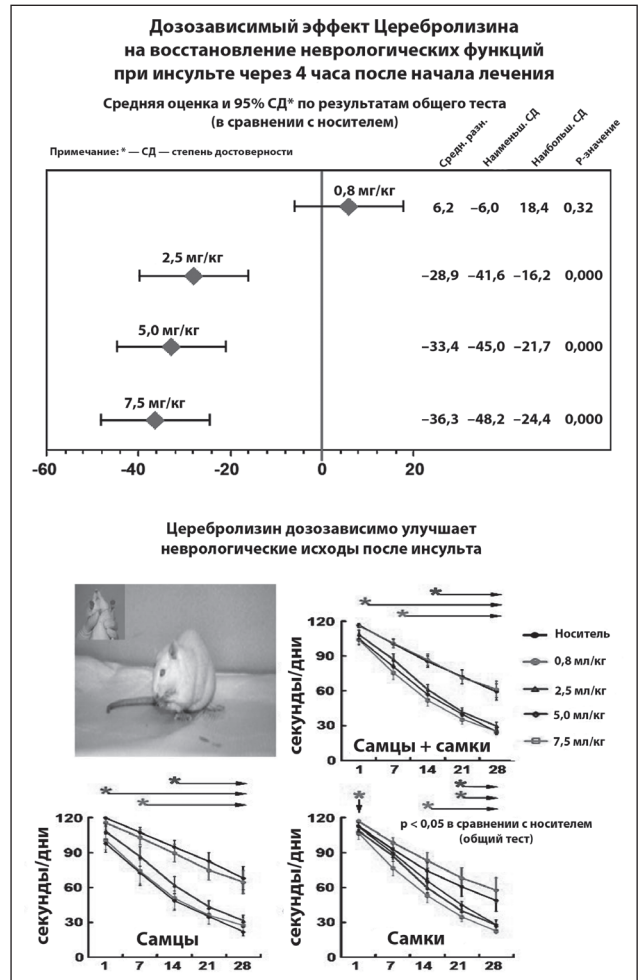
■ Схема рандомизации была сгенерирована программой nQuery 3.0.  
 ■ Экспериментальные препараты были приготовлены уполномоченным фармацевтом и предоставлялись в непрозрачных герметичных шприцах.  
 ■ Группы лечения оставались маскированными для лаборантов, которые проводили окклюзию средней мозговой артерии (ОСМА), инъекции препарата и оценку результатов.

**Перспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование дозозависимого эффекта**



**Эмболическая окклюзия средней мозговой артерии (ОСМА)**  
 Молодые взрослые крысы: n = 20 в группе; 10 самцов + 10 самок  
 Животных случайно распределили в одну из пяти групп  
**Церебролизин: дозы (интраперитонеально):**  
 — 0,8 мг/кг (10 мл у человека)  
 — 2,5 мг/кг (30 мл у человека)  
 — 5,0 мг/кг (50 мл у человека)  
 — 7,5 мг/кг (90 мл у человека)  
 — Контроль, физиологический раствор  
 Введение дозы: через 4, 12 и 24 ч после ОСМА, а также каждые 24 ч до дня 10-го.  
 Оценка по неврологической шкале Longa до начала введения дозы, оценка по модифицированной шкале тяжести неврологических симптомов (mNSS), тест на прокальзывание лапы, тест на удаление липкой ленты: в день 1, 7, 14, 21 и 28-й после ОСМА

**Рисунок 1. Усовершенствованный дизайн доклинического исследования Церебролизина при эмболическом инсульте**



**Рисунок 2. Комбинированные неврологические исходы — результаты доклинического исследования Церебролизина на крысах с экспериментально смоделированным эмболическим инсультом**

щим нейрорепарацию, что подтверждается данными проведенных нами строго контролируемых доклинических исследований инсульта. Эти данные всецело свидетельствуют о возможности переноса терапии Церебролизином из лабораторных условий непосредственно в клиническую практику лечения пациентов с инсультом.

Dr. Chopr разделил свой доклад на две части. В первой он представил наиболее весомые научные аргументы, которые могут повлиять на использование Церебролизина в клинической практике, а также представление о молекулярных механизмах, посредством которых препарат осуществляет свое клиническое воздействие. Во второй части он обратил внимание слушателей на роль микроРНК (миРНК) — молекул, регулирующих экспрессию генов.

Исторически сложилось так, что в неврологии исследования, связанные с переносом научных разработок в клиническую практику, были безуспешными. Среди множества методологических проблем, являющихся причиной этого, одним из основных факторов



является недостаточная научная строгость доклинических исследований. Чтобы уделить внимание этому вопросу, Dr. Chopp и компания EVER Pharma решили применить строго научный дизайн исследования, очень напоминающий передовые перспективные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые клинические исследования для изучения дозозависимого эффекта и терапевтического окна при применении Церебролизина (рис. 1).

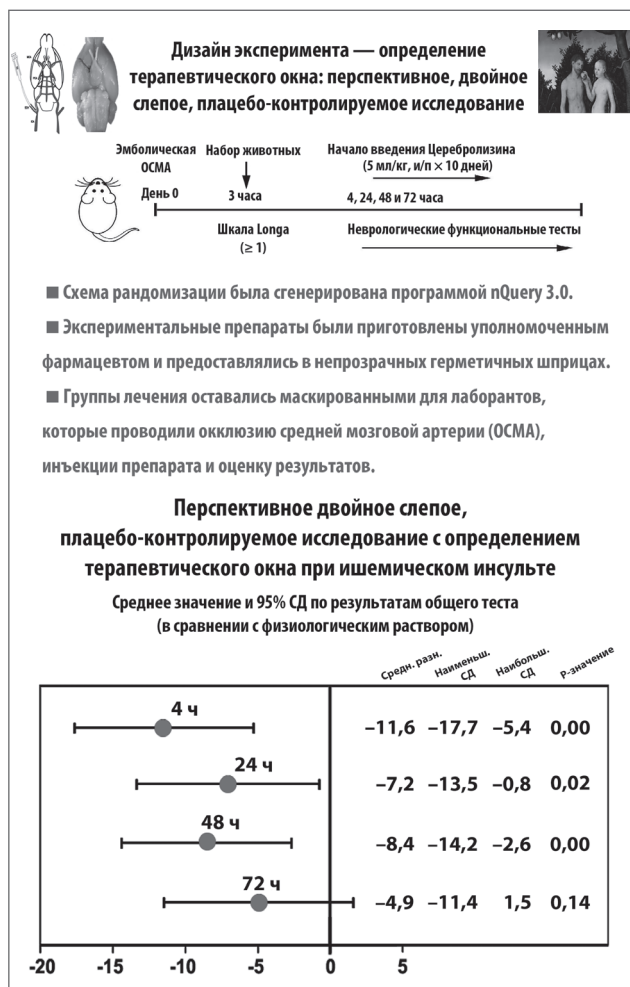
Комбинированные неврологические исходы были проанализированы по общей шкале, которая и являлась конечной точкой оценки эффективности в этом исследовании (рис. 2).

Данный статистический принцип был непосредственно позаимствован из опубликованного в 1995 году опорного исследования тканевого активатора плазминогена (tPA), проведенного NINDS. В отношении всех доз, за исключением наименьшей, отмечался отчетливый дозозависимый эффект Церебролизина. Одним из существенных моментов нашего исследования было изучение различий между полами, поскольку это имеет клиническое и биологическое значение для наших пациентов. В данном

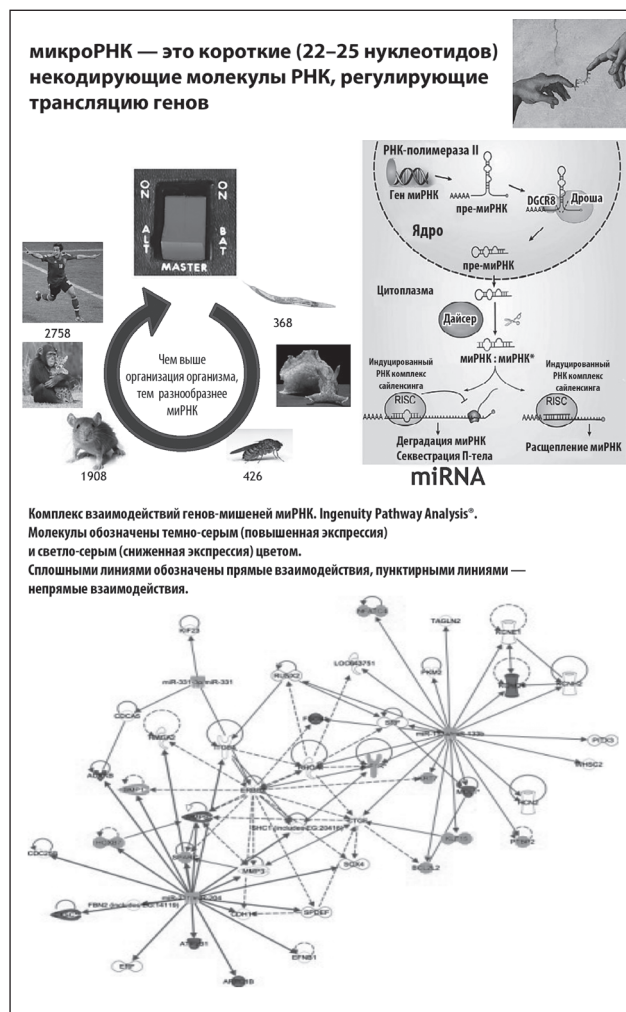
исследовании степень экспериментального повреждения головного мозга, как и реакция на него, существенно отличалась у самцов и самок.

В части исследования для изучения терапевтического окна использовали дополнительные временные точки (рис. 3). Было показано, что временное окно между 4 и 48 часами положительно влияет на общий неврологический исход. Подводя итоги результатов данного исследования, Dr. Chopp подчеркнул, что по результатам оценки общего неврологического исхода Церебролизин продемонстрировал отчетливый дозозависимый эффект и эффективность в период временного окна.

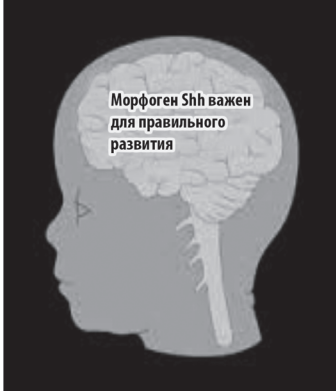
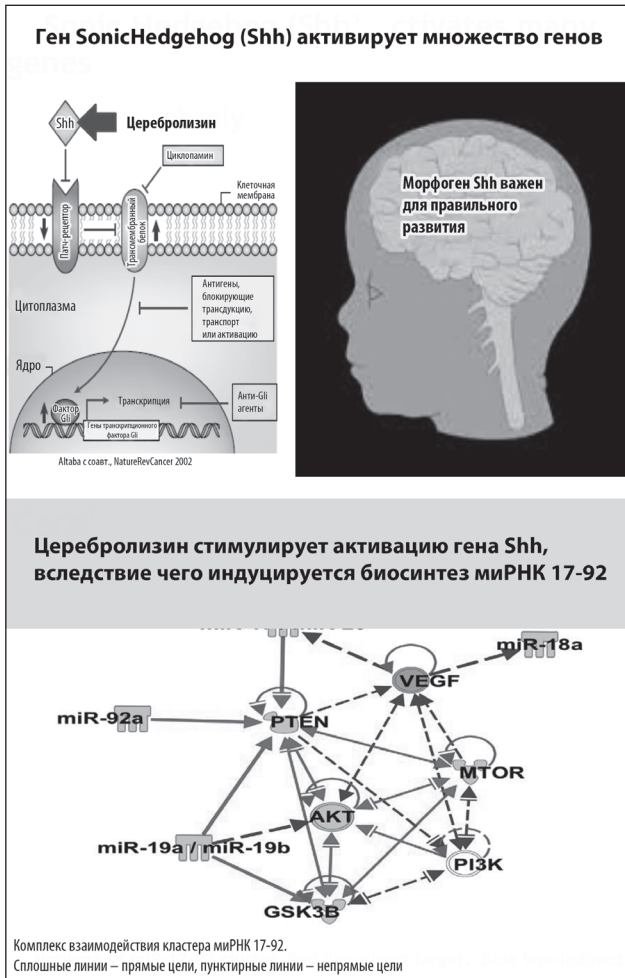
Далее Dr. Chopp перешел к обсуждению механизма действия Церебролизина. Было отмечено, что в первую очередь он стимулирует эндогенные репаративные реакции, основной компонент которых находится в микроциркуляторном русле. Этот механизм включает стимуляцию экспрессии важных молекул, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтин 1 (ANG1). ANG1 играет важную роль в контроле функции гематоэнцефалического барьера, что жизненно важно при восстановлении после



**Рисунок 3. Терапевтическое окно для лечения Церебролизинем при эмболическом инсульте у крыс: дизайн исследования и результаты**



**Рисунок 4. Регуляторная роль молекул miRNA в восстановлении после инсульта**



инсульта. Кроме того, было установлено стимулирующее действие на рост нейритов. В связи с этой темой возникает вопрос о роли миРНК в регуляции репаративных процессов после инсульта (рис. 4).

Dr. Chopp со своей группой исследователей обнаружил, что Церебролизин активирует биосинтез некоторых из наиболее важных (для восстановления после инсульта) популяций миРНК. Ученые установили, что Церебролизин стимулирует такие морфогены, как, например, ген Sonic Hedgehog (Shh), играющие важную роль в репаративных процессах. В свою очередь, ген Shh активирует биосинтез некоторых важных кластеров миРНК (рис. 5), которые стимулируют процессы нейрональной пластичности после перенесенного инсульта.

Взаимодействие между геном Shh и микроРНК стало новой темой для обсуждения в сфере науки и разработки лекарственных препаратов. Молекулы микроРНК оказывают воздействие на этапе трансляции в процессе экспрессии генов и могут одновременно «включать» и «выключать» процесс синтеза различных групп белков, формируя отдельный уровень контроля и сложности в регуляции биологических процессов.

В конце своего доклада Dr. Chopp подчеркнул, что успешный перенос результатов исследования в клиническую практику требует строго научного подхода к дизайну исследований и условиям их проведения уже на раннем доклиническом этапе. Церебролизин успешно прошел исследования в соответствии с этим принципом. Более того, новые результаты исследований помогают объяснить механизм действия Церебролизина, позволяя точно регламентировать клинические протоколы при применении этого комплексного препарата. ■

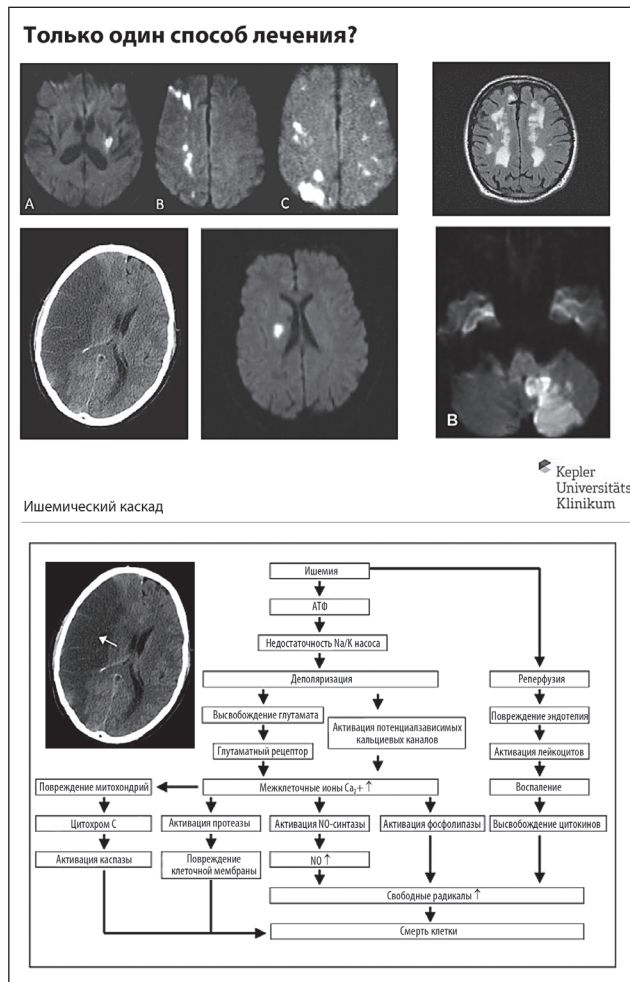
**Рисунок 5. Взаимосвязь между Церебролизинем, геном Shh и миРНК в процессе восстановления после инсульта**

Milan Vosko  
Dept. of Neurology 2, Kepler University Clinic, Linz, Austria

### Доказательства эффективности Церебролизина. Клинический обзор

Ранняя реканализация, защита головного мозга от повреждающих факторов и восстановление функций нервной ткани являются основными целями лечения при остром инсульте. Быстрое выявление симптомов инсульта, безотлагательное применение системного тромболитика в течение 4,5 часа, быстрое проведение механической тромбэктомии отдельных пациентов, а также раннее распознавание и профилактика осложнений гарантируют лучший клинический исход у пациентов с инсультом. Дополнительные усилия, увенчавшиеся определенным успехом в последние годы, были направлены на разработку препаратов нейротропного и нейрорепарационного действия. Церебролизин изучался в крупнейшем двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании CASTA (Cerebrolysin Acute

Stroke Treatment in Asia — Азиатское клиническое исследование применения Церебролизина при остром инсульте) с участием 1070 пациентов с острым ишемическим инсультом. Распределение по степени тяжести инсульта показало преимущество применения Церебролизина у пациентов с > 12 баллов по шкале оценки тяжести инсульта NIHSS. У пациентов, получавших комбинацию Церебролизина с тромболитической терапией (Lang и соавт., 2005), отмечалось более раннее восстановление по шкале NIHSS по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. И хотя данное различие не сохранялось до конечной точки оценки эффективности через 90 дней, индуцированное применением Церебролизина более раннее восстановление пациентов с инсультом может положительно влиять на раннюю мобилизацию. В исследовании CARS был



**Рисунок 1. Различная этиология ишемического инсульта и характерный ишемический каскад, лежащий в основе его патогенеза**

продемонстрирован значительный положительный эффект в отношении функции и общего исхода при ранней реабилитации пациентов с инсультом, включая лучшие показатели безопасности в сравнении с плацебо. Экспериментальные исследования (Chopp и соавт.) подтвердили механизм действия через сигнальные пути гена Sonic hedgehog и опосредованную Церебролизин-ом активацию нейрогенеза, а также восстановление белого вещества головного мозга. Данные регистров, над внесением которых осуществлялся контроль, представили надежные научные свидетельства результатов лечения острого инсульта в клинической практике (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, SITS-MOST). Продолжающееся в настоящее время регистровое исследование CREGS-S (Cerebrolysin REGistry Study in Stroke) включает регистрацию данных пациентов со всего мира, получающих лечение с применением Церебролизина.

Dr. Vosko представил обзор результатов клинических исследований применения Церебролизина при инсульте. Он является сотрудником инсультного отделения в австрийском городе Линц, где тромболизис (у 30 % пациентов с инсультом) и тромбэктомия являются

рутинными процедурами. Тем не менее тромболизис и тромбэктомия — не единственные методы лечения, способные помочь пациентам с инсультом. Основной проблемой инсульта является гетерогенность этого заболевания (рис. 1).

Тромболизис и тромбэктомия помогают 5–30 % из числа всех пациентов с ишемическим инсультом, поэтому нам также необходимо найти способы оказания помощи остальным пациентам. Необходим комплексный подход, который бы улучшил существующие стандарты оказания помощи. Было бы логичным не только лечить саму по себе ишемическую патологию, но и стимулировать эндогенные репаративные процессы. Целью поддерживающей терапии при инсульте являются нейроваскулярные единицы, а не отдельные нейроны. Несмотря на медленный прогресс в области поддерживающей нейропротекторной терапии за последние годы, все еще остается надежда на разработку новых методов лечения. Говоря о каком бы то ни было способе лечения инсульта, нам следует помнить о фазах этого заболевания. Ключом к успеху является быстрота действий при остром инсульте. И тогда появляется возможность оперативно применить другие средства лечения, такие как Церебролизин (рис. 2).

В условиях эксперимента Церебролизин продемонстрировал положительный эффект при апоптозе (понижающая регуляция), на процессы нейрогенеза и развития нейронов. Каким образом эти механизмы реализуются в клинической практике, показывают результаты исследований, проведенных группой под руководством Prof. Ladurner (рис. 3).

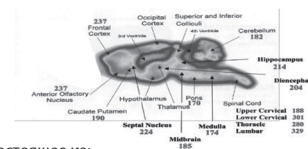
**Современный консенсус: комбинированный подход к лечению острого инсульта**

Клинические исследования цитопротекторных свойств при инсульте  
Lise A. Labiche and James C. Grotta  
Stroke program, University of Texas at Houston Medical School

Препарат (нейропротекторное/цитопротекторное/антиагреггационное/тромболитическое)	Фазы	Максимальное терапевтическое окно	Адекватная эффективность	Адекватная доза	Лимитирующие дозы	Опорожные препараты пациентов	Связь с биологическим механизмом	Результаты
GM1	3	72 ч	+	?	Отсутствуют			Нейтральные
Церебролизин	2	72 ч	+	?	Отсутствуют		ДА	Положительная тенденция в отношении результатов
Цитиколин	3	24 ч	+	?	Отсутствуют	+		Положительно по промежуточным результатам
ЕРО	2а							
hGF	2 и 3	6 ч	+	?	Гипотензия	+		Отрицательные

Neuro Rx, Январь 2004 года; 1(1): 46-70

**Церебролизин**



- Биотехнологическое соединение, состоящее из:
  - коротких цепочек нейропептидов
  - свободных аминокислот
- Имитирует активность эндогенных нейротрофических факторов (НТФ)
  - мультимодальное действие
  - плейотропное НТФ-подобное действие
- Ввиду своих небольших размеров пептиды проникают через ГЭБ

Предоставлено W.H. Frey, Minneapolis

**Рисунок 2. Церебролизин — это мультимодальное нейротрофическое лечение острого ишемического инсульта. Ранняя оценка эффективности**



Journal of Neural Transmission  
 Март 2005 года, том 112, издание 3, с. 415-428

Первая публикация в Интернете: 7 декабря 2004 года

### Нейропротекторная терапия с применением Церебролизина у пациентов с острым инсультом: рандомизированное контролируемое исследование

G. Ladurner, P. Kalvach, H. Moessler

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах с участием 146 пациентов с острым ишемическим инсультом в возрасте 45–85 лет, которые получали 50 мл Церебролизина или плацебо в виде в/в инфузии 1 раз в сутки в течение 21 дня

Канадская шкала оценки неврологических симптомов (CNS), индекс Бартел (BI), шкала общего клинического впечатления, краткая шкала оценки психического состояния (MMSE) и короткий синдромальный тест (SST).

#### Краткий обзор результатов исследования

- Значительное улучшение ( $p < 0,05$ ) **моторных функций** (CNS, раздел A1)
- Значительное улучшение ( $p < 0,001$ ) **повседневной активности** (BI) в подгруппе пациентов с правосторонним инсультом
- Значительное улучшение ( $p < 0,05$ ) **когнитивной деятельности** (MMSE, SST)
- Церебролизин обладал **хорошей переносимостью** без каких-либо отличий от плацебо в отношении природы и частоты нежелательных явлений

**Рисунок 3. Результаты клинического исследования применения Церебролизина при остром ишемическом инсульте. Опубликовано в 2005 году**

Volume 43, Number 6, March 2012  
 ISSN 0039-2499  
<http://stroke.ahajournals.org>

American Heart Association | American Stroke Association  
 Learn and Live.

# Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

**Применение Церебролизина у пациентов с острым ишемическим инсультом по данным азиатского клинического исследования. Результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования**

Wolf-Dieter Heiss, MD, Michael Brainin, MD, Natan Bornstein, MD, Jaakko Tuomilehto, MD, MPOSc, PhD, и Zhen Hong, MD в качестве исследователей в азиатском клиническом исследовании применения Церебролизина при остром инсульте (CASTA)

**Динамика по шкале оценки тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) в сравнении с исходным уровнем**

Результаты по шкале оценки тяжести инсульта NIH > 12 указывают на устойчивую тенденцию к проявлению **положительных эффектов при применении Церебролизина в подгруппе пациентов с более тяжелыми поражениями в результате инсульта** (диапазон значений = 1,2724; ДИ 95% 0,9719–1,6657, 125 пациентов в группе Церебролизина, 121 пациент в группе плацебо). Полученные данные еще раз свидетельствуют о том, что в случае поражения легкой степени тяжести отмечается эффект насыщения.

**Рисунок 4. Исследование CASTA — крупнейшее клиническое исследование применения Церебролизина при остром ишемическом инсульте**

### Исследование CERE-LYSE

- Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование
- 119 рандомизированных пациентов
- Начало лечения с применением тПРА в течение трех часов после возникновения симптомов
- Начало лечения с применением Церебролизина в дозе 30 мл в сутки в/в в течение одного часа после проведения тромболитической терапии
- Терапия в течение 10 дней
- Достижение конечной точки в день 90-й

Lang et al., Int. J. Stroke. 2013; 8(2):95-104

**Анализ данных пациентов, ответивших на лечение, по шкалам NIHSS и мШП**

Пациенты, ответившие на лечение по шкале NIHSS

68 % пациентов с положительным ответом при лечении комбинацией «Церебролизин + тПРА» по сравнению с 38 % положительных ответов при комбинации «плацебо + тПРА»

Комбинированное лечение «Церебролизин + тПРА» приводит к более быстрому восстановлению, чем применение тПРА в качестве монотерапии

Lang et al., Int. J. Stroke. 2013; 8(2):95-104

**Рисунок 5. Исследование CERE-LYSE, изучавшее эффект дополнительного лечения «тромболитическая терапия + Церебролизин»**

В данном многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах были получены первые положительные результаты при лечении инсульта Церebroлизин. Оценке подлежало восстановление моторных функций, повседневной активности и когнитивной деятельности. Показатели безопасности терапии были на высоком уровне. Затем в ходе доклада приступили к обсуждению исследования CASTA — наиболее масштабного исследования с применением Церebroлизина при остром ишемическом инсульте (рис. 4).

Исследование показало положительную тенденцию в общей конечной точке (комбинированная оценка по модифицированной шкале Рэнкина (мШР), индексу Бартел и шкале оценки тяжести инсульта NIH). Очевидно, что включение в исследование пациентов с инсультом с легкими нарушениями и их ускоренное восстановление само по себе во многом маскировало терапевтический эффект Церebroлизина. У пациентов с более тяжелыми нарушениями и баллами по шкале NIHSS > 12 при поступлении отмечалась более значимая тенденция к улучшению в группе Церebroлизина.

Центр лечения инсультов, в котором работает Dr. Vosko, был одним из медицинских центров, где также проводилось исследование CERE-LYSE. В этом исследовании изучалась эффективность и безопасность терапии с применением комбинации рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) и Церebroлизина (рис. 5).

Продолжительность лечения составляла всего 10 дней, однако Dr. Vosko полагает, что это исследование предоставило важную информацию. При оценке конечной точки эффективности в день 90-й результа-

ты исследования были нейтральными. Однако, если обратить внимание на различия в группах лечения («rtPA + плацебо» и «rtPA + Церebroлизин») в более ранних временных точках, можно отметить очень значительный положительный ответ в группе комбинированного лечения по сравнению с контрольной группой. Единственной причиной может быть слишком непродолжительное лечение. Таким образом, кратковременный положительный эффект применения комбинации с Церebroлизин является важным при лечении острой фазы инсульта. Например, в течение раннего периода необходимо принять решение о переводе пациента в центр реабилитации. Ответ пациента на лечение Церebroлизин может указать на степень его готовности к реабилитации. Общей идеей краткосрочной терапии является раннее начало интенсивного лечения с целью достижения как можно более раннего и лучшего исхода. Таким образом, пациента можно перевести в центр реабилитации, как только он будет готов к такому интенсивному и требующему значительных усилий этапу лечения.

Dr. Vosko повторно упомянул результаты недавнего исследования, в котором Церebroлизин применялся в качестве вспомогательного средства при лечении пареза рук (см. доклад Prof. Muresanu). В исследовании продолжительностью 21 день отмечался значительный положительный эффект комбинированной терапии.

В заключение Dr. Vosko отметил, что исследования Церebroлизина важны для лучшего понимания оптимального применения этого препарата у пациентов с инсультом. Еще одним способом оптимизации лечения, уже внедренным в клиническую практику, является использование реестров данных, таких как CREG-S, который в настоящее время обновлен до версии 2.0. ■

*Dafin Muresanu, MD, PhD, Professor  
Chairman Department of Clinical Neurosciences, University of Medicine  
and Pharmacy «Iuliu Hatieganu», Cluj-Napoca, Romania*

## Проблемы и возможности при восстановлении моторных функций

В настоящее время трудно найти правильный терапевтический подход к защите и восстановлению головного мозга после инсульта, поскольку нам по-прежнему недостаточно понятны все эндогенные нейробиологические процессы, природа патофизиологических процессов в полном объеме и их взаимосвязь. Эндогенные нейробиологические процессы, такие как нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез, играют центральную роль в механизме нейрональной защиты и восстановлении, реализуемых посредством эндогенных защитных реакций (ЭЗР). Патологический каскад при инсультах ограничен рядом патофизиологических процессов. В первую очередь он характеризуется эксайтотоксичностью, окислительным стрессом, вос-

палением, апоптотическими процессами, а также существенными метаболическими нарушениями. Патофизиологические процессы имеют некоторые общие механизмы с ЭЗР (например, эксайтотоксичность и нейротрофичность вместе с нейропластичностью взаимосвязаны с активностью NMDA-рецепторов; воспаление вносит существенный вклад в процесс нейрорегенерации, стимулируя нейропластичность посредством нейротрофических факторов). Регуляция процессов, протекающих в головном мозге после повреждения, в настоящее время изучена более глубоко. При каждом повреждении в нервной системе в течение первой минуты запускается эндогенная нейропротекторная реакция. За ней следует эндогенный процесс восстановления, включающий



Медицинская модель	Реабилитационная модель
Акцент на диагностике заболевания	Акцент на деятельности (инвалидность, поведение)
Твердо основывается на доказательной медицине — результатах рандомизированных, контролируемых диагностических и терапевтических исследований	Предполагает социализацию и участие в общественной жизни
Специфическое лечение (фармакотерапия, интервенции, хирургическое вмешательство и т.д.)	Акцент на индивидуальных потребностях
	Междисциплинарный командный подход
	В дополнение к специфической терапии, зачастую направлена на адаптацию

### Направленная терапия

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Снижение</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— количества летальных исходов</li> <li>— степени инвалидизации</li> <li>— потребности помещения в специализированное учреждение</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Улучшение</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— самообслуживания и функционального использования рук</li> <li>— походки</li> <li>— когнитивных функций</li> </ul> </li> <li>• <b>Уменьшение выраженности симптомов</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— афазии</li> <li>— дисфагии</li> <li>— сенсорного дефицита</li> </ul> </li> </ul>
---	---

**Рисунок 1. Сравнительная характеристика медицинской и реабилитационной моделей и направленная терапия при реабилитации**

Мономодальные плейотропные препараты, стимулирующие только нейропластические процессы в течение нейрореабилитации
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуоксетин</li> <li>• Амфетамин</li> <li>• Леводопа (ЛД)</li> <li>• Метилфенидат (МФ)</li> <li>• Пирацетам</li> </ul>
<h3>Роль СИОЗС в реабилитации</h3> <p>Применение флуоксетина для восстановления моторной функции после острого ишемического инсульта (FLAME): рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты из 9 центров лечения инсульта были в случайном порядке распределены в группы флуоксетина 20 мг 1 раз в сутки или плацебо и получали лечение на протяжении 90 дней.</li> <li>• Все пациенты, вне зависимости от группы лечения, также проходили курсы физиотерапии на протяжении всего исследования.</li> <li>• Все участники получали стандартную медицинскую помощь (организованное стационарное лечение группой специалистов по инсульту).</li> </ul> <p>Chollet F., Tardy J., Albuher J.F., Thalams C., Bernard E., Lamy C. et al. Применение флуоксетина для восстановления моторной функции после острого ишемического инсульта (FLAME): рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование. Lancet Neurol. 2011; 10(2): 123-30.</p>

**Рисунок 2. Препараты, индуцирующие нейропластичность, в качестве сопутствующей терапии при реабилитации. Флуоксетин показал наилучший клинический эффект**

нейропластичность и нейрогенез. Все указанные процессы запускаются и регулируются при помощи эндогенных биологических молекул. Биология нервной системы является намного более сложной. В действительности существует единый эндогенный процесс нейропротекции и нейровосстановления, на который и должно быть направлено комплексное терапевтическое воздействие. Существующая тенденция ограничивать действие лекарственного препарата рамками исключительно одного из механизмов и одного из эффектов может отвлекать внимание от других подходов, характеризующихся более широкими возможностями для объяснений, и препятствует разработке более эффективных стратегий лечения. Назрела необходимость в изменении подхода к фармакотерапии, направленной на защиту и восстановление головного мозга после инсульта. В этой презентации представлен краткий обзор текущих и перспективных аспектов данного терапевтического подхода, включая комбинированный фармакологический подход, в рамках которого используются преимущественно мультимодальные лекарственные средства, а не лекарственные средства с одним механизмом действия, обычно представленные химическими соединениями. Наряду с рассмотрением данного подхода к лечению в презентации будут представлены результаты клинического исследования CARS, одного из последних двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных клинических исследований в данной области.

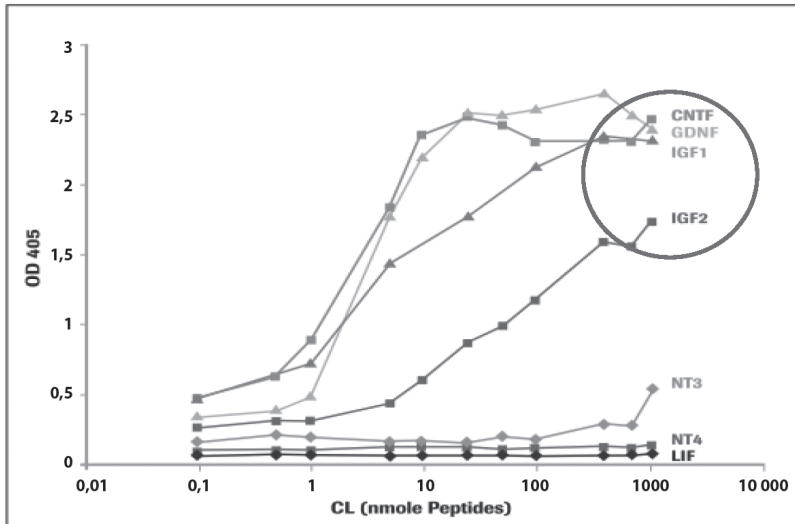
В начале доклада Prof. Muresanu констатировал, что реабилитация представляет собой скорее сложный процесс выздоровления, в рамках которого мы вынуждены балансировать между степенью инвалидности и биологическими резервами. В настоящее время существует две модели, применяемые при лечении инсульта: медицинская и реабилитационная (рис. 1).

Сегодня одна из главных задач — приблизить комплексную модель реабилитации к строгим требованиям медицинской модели. Prof. Muresanu далее в общих чертах изложил концепцию реабилитации как составной части комплексного лечения инсульта, ее связь с организацией медицинской помощи при инсульте, вмешательств в острой фазе, с продолжительностью, а также представлением о направленной терапии как наиболее эффективном подходе в процессе реабилитации. Реабилитация в остром периоде, включающая раннюю мобилизацию, в большинстве случаев является важной составляющей реабилитации. Тем не менее не рекомендуется проводить слишком интенсивную мобилизацию в течение первых суток.

Фармакологическая поддержка при реабилитации считается важной областью, нуждающейся в развитии, что подтверждается некоторыми обнадеживающими результатами недавно проведенных исследований. Среди всех лекарственных средств, стимулирующих процессы нейропластичности, наиболее интересные результаты продемонстрировал флуоксетин (рис. 2).

## Церебролизин

Церебролизин является единственным препаратом для клинического применения, который содержит активные фрагменты молекул ряда важных нейротрофических факторов



- Иммунореактивные пептиды, выявленные в составе Церебролизина при помощи ИФА
- Эффект препарата может блокироваться при добавлении нейтрализующих антител против различных НТФ
- Свидетельствует о присутствии активных фрагментов пептидов, являющихся либо идентичными, либо имитирующими активность указанных НТФ

Chen H. u coam. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiology of Aging*. 2007; 28(8):114811623.

## Клинические исследования с применением Церебролизина

**Показания к применению**  
 Деменция, инсульт и ЧМТ  
 n = 17 671 (87)

Деменция n = 3282 (32)			Инсульт n = 5467 (36)			ЧМТ n = 8906 (19)			
Болезнь Альцгеймера n = 1599 (14)		Деменция вследствие сосудистой патологии n = 669 (9)		Когнитивные нарушения другой или неустановленной этиологии n = 1030 (9)		Ишемический n = 4907 (29)		ЧМТ n = 8906 (19)	
Геморрагический n = 220 (3)		Другие цереброваскулярные нарушения n = 340 (4)							
Двойные слепые	Открытые	Двойные слепые	Открытые	Двойные слепые	Открытые	Неинтервенционные	Двойные слепые	Открытые	Неинтервенционные
Плацебо-контролируемые	С активным контролем	Контролируемые	Неконтролируемые	Плацебо-контролируемые	Контролируемые	Неконтролируемые	Плацебо-контролируемые	Контролируемые	Неконтролируемые

Любезно предоставлено Edith Dopper, EVER Pharma

**Рисунок 3. Мультиמודальные препараты в сопутствующей терапии при реабилитации после инсульта. Церебролизин в качестве наиболее изученного примера**

# Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



## Церебролизин и восстановление после инсульта (CARS):

### многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Dafin F. Muresanu, Wolf-Dieter Heiss, Volker Hoemberg, Ovidiu Bajenaru, Cristian Dinu Popescu, Johannes C. Vester, Volker W. Rahlfs, Edith Doppler, Dieter Meier, Herbert Moessler и Alla Guekht

Stroke. 2016;47:151-159; оригинальная версия опубликована онлайн  
12 ноября 2015 года; doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416

Журнал Stroke публикуется Американской кардиологической ассоциацией,  
7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Авторское право © Американская кардиологическая ассоциация.

Все права сохранены. Печатная версия ISSN: 0039-2499. Онлайн ISSN: 1524-4628



## Дизайн исследования

### Лечение:

#### Церебролизин/плацебо:

- Начало лечения в течение 24–72 часов после первых симптомов инсульта;
- 1 раз в сутки в течение 21 дня в виде в/в инфузий в течение 20 минут

#### Стандартная программа реабилитации:

- Начало в течение 48–72 часов после первых симптомов инсульта в течение 21 дня (5 дней в неделю, по 2 часа в день)
- Программа включала массаж, а также активные и пассивные движения верхних и нижних конечностей.
- После выписки пациенты продолжали выполнять по 2 упражнения в виде активных движений продолжительностью 15 минут три дня в неделю.

### График мероприятий:

	Скрининговый визит		Период лечения			Последующее наблюдение	
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 7
Визит в рамках исследования	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 7
День	1–3	1–3	7	14	21	42	90
	После развития инсульта		После исходного уровня			После развития инсульта	

### Критерии оценки исхода:

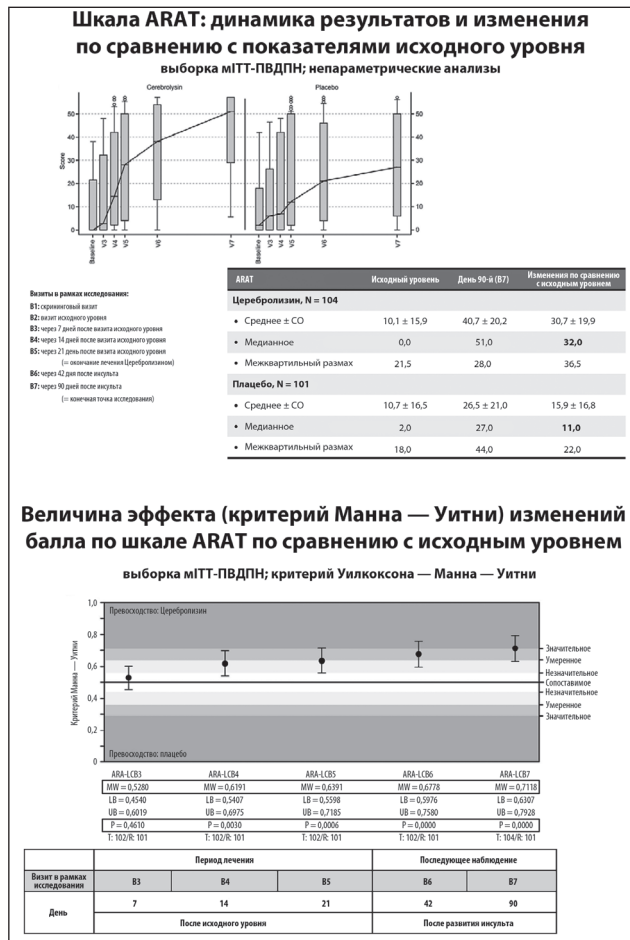
**Первичные цели:** изменение балла по шкале ARAT в день 90-й по сравнению с показателями исходного уровня (модифицированная выборка всех рандомизированных пациентов, начавших лечение, перенос вперед данных последнего наблюдения, мГТТ-ПВДПН)

**Вторичные цели:** тест оценки скорости походки, тест с девятью отверстиями и стержнями, оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS, индекс Бартел, оценка по модифицированной шкале Рэнкина, оценка по коммуникативной шкале Гудгласса и Каплана, тест вычеркивания линий, тест на определение расстояния, краткий опросник оценки качества жизни пациента SF-36, оценка по гериатрической шкале депрессии

**Критерии безопасности:** побочные явления, основные показатели жизнедеятельности, лабораторные анализы

**Рисунок 4. Исследование CARS, в котором впервые применялась комбинация нейрореабилитации и лечения Церебролизином**



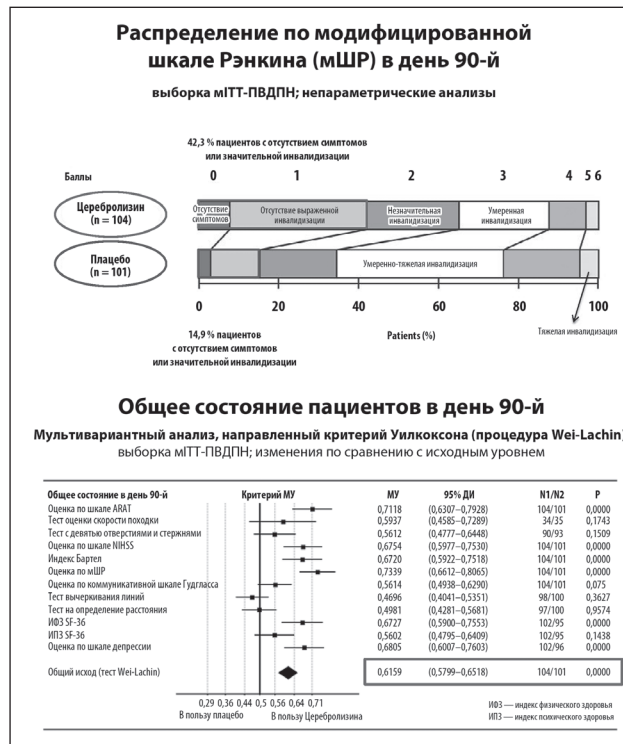


**Рисунок 5. Результаты исследования CARS: восстановление моторных функций на ранних этапах лечения**

Еще одной многообещающей группой лекарственных средств, оказывающих поддержку при реабилитации, являются мультимодальные препараты, действующие на уровне эндогенных репарационных механизмов (рис. 3).

В ранних исследованиях лечение с применением Церебролизина было направлено на защиту головного мозга в острой фазе инсульта, поэтому продолжительность этих исследований, как правило, составляла 10 дней при отсутствии сопутствующей реабилитационной программы. В самом последнем исследовании, CARS, эта ситуация была исправлена сочетанием фармакотерапии Церебролизином со структурной нейрореабилитацией пораженной руки (рис. 4).

Как уже известно, восстановление функций верхних конечностей более затруднительно по сравнению с реабилитацией нижних конечностей. Однако восстановление функций верхних конечностей является очень желательным с точки зрения реабилитации, поскольку это ускоряет восстановление когнитивных функций и повседневной активности. Очевидно, что это способствует реабилитации в целом. В качестве первичной конечной точки в данном исследовании была выбрана динамика изменения двигательной



**Рисунок 6. Результаты исследования CARS: улучшение общего исхода и значительное снижение инвалидизации в день 90-й**

функции пораженной руки в соответствии со шкалой оценки функционирования верхней конечности (ARAT, Action Research Arm Test). Результаты исследования CARS оказались положительными: анализ первичной конечной точки показал статистически значимое преимущество применения Церебролизина в качестве дополнительной терапии по сравнению с группой, проходившей только общепринятую схему реабилитации (рис. 5).

Ранний эффект терапии, который определяется уже через 14 дней после начала лечения/реабилитации, является особенно важным, так как он снижает риск серьезных постинсультных осложнений. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина и заключительный многофакторный анализ нескольких (12) используемых инструментов для оценки неврологического исхода доказали устойчивый терапевтический эффект применения Церебролизина в сочетании с восстановлением двигательной функции пораженной руки (рис. 6).

Как и предполагалось, не возникало каких-либо проблем, связанных с безопасностью, при применении этого хорошо изученного препарата. В завершение Prof. Muresanu отметил, что концепция фармакотерапевтической поддержки нейропротекции и нейрореабилитации является обоснованной, однако ее следует рассматривать с точки зрения мультимодальности, правильной дозировки и надлежащей продолжительности лечения. Кроме того, выбор реабилитационной терапии после инсульта должен быть строго индивидуализирован. ■

Michel Brainin  
Danube University Krems, Krems, Austria

## Инсульт и когнитивные функции

Деменция в результате инсульта является частым явлением, наблюдающимся у каждого десятого пациента. Зачастую снижение когнитивных функций не достигает степени, характерной для деменции, однако значительно затрудняет повседневную активность вследствие нарушения исполнительного контроля без нарушений со стороны памяти. Дерегуляторные синдромы — довольно частое явление, которое может возникнуть непосредственно после перенесенного приступа, но чаще всего проявляется с задержкой в несколько недель или даже месяцев. Наиболее часто родные и близкие пациента отмечают такие явления после выписки пациента домой. Патопфизиология этого явления выяснена не полностью, и в настоящий момент изучаются изменения на молекулярном уровне и факторы предрасположенности. В предыдущих рандомизированных исследованиях лекарственных средств, способствующих восстановлению после инсульта, таких как леводопа, натуральные биологические препараты (Церебролизин) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), отмечался значительный успех в улучшении моторных функций. Последнее исследование (CARS) продемонстрировало, что Церебролизин ускоряет восстановление функции верхних конечностей. Несмотря на немногочисленные данные о воздействии Церебролизина на когнитивные функции, данные Кокрановского анализа отмечают улучшение исходов у пациентов с деменцией вследствие сосудистых патологий. Вполне вероятно, что биологический препарат мультимодального действия Церебролизин больше подходит для строго научной оценки такой комплексной конечной точки, как когнитивная функ-

ция. До недавнего времени отсутствовали препараты с доказанной эффективностью в отношении лечения постинсультного дерегуляторного синдрома. Интервенционные исследования отдельных препаратов или их комбинаций основывались на оценке в основном вторичных показателей исхода. В этих исследованиях был продемонстрирован лишь незначительный общий эффект на когнитивную сферу со стороны гипотензивных препаратов и отсутствие системного эффекта со стороны гиполипидемических средств. Применение комбинации антитромбоцитарных препаратов в исследовании SPS3 не оказало какого-либо эффекта на исход в отношении когнитивных функций. Было продемонстрировано снижение частоты инсультов в интервенционных исследованиях, учитывающих образ жизни пациентов, придерживающихся средиземноморской диеты с употреблением оливкового масла первого отжима и орехов, однако при этом отсутствовали данные относительно когнитивных функций в постинсультный период. То же самое касается данных относительно физических упражнений, которые положительно влияли на поддержание физической формы пациентов, но не отражали состояние когнитивной функции после перенесенного инсульта. Мультидоменные интервенционные исследования намного более эффективны при изучении когнитивной сферы, поскольку они затрагивают множество факторов риска, включая образ жизни, коррекцию диеты с повышенным вниманием в отношении соответствующего медикаментозного лечения и соблюдения его режима. Ключевыми факторами являются интенсификация указанных интервенций и их мониторинг. В первом комплексном мультидоменном интервенционном исследовании (ASPIS) первичной



**Рисунок 1. Определение постинсультного нарушения когнитивных функций**

**Преимущества клинического применения при сосудистой деменции (РКИ)**

**Применение Церебролизина при сосудистой деменции (обзор)**  
Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L.

Существенное улучшение когнитивной деятельности, общих и/или нейрофизиологических функций при легкой и средней степени сосудистой деменции (Vereshchagin и соавт., 1991; Xiao и соавт., 1999; Muresanu и соавт., 2008; Gusev, 2008)

**THE COCHRANE COLLABORATION®**

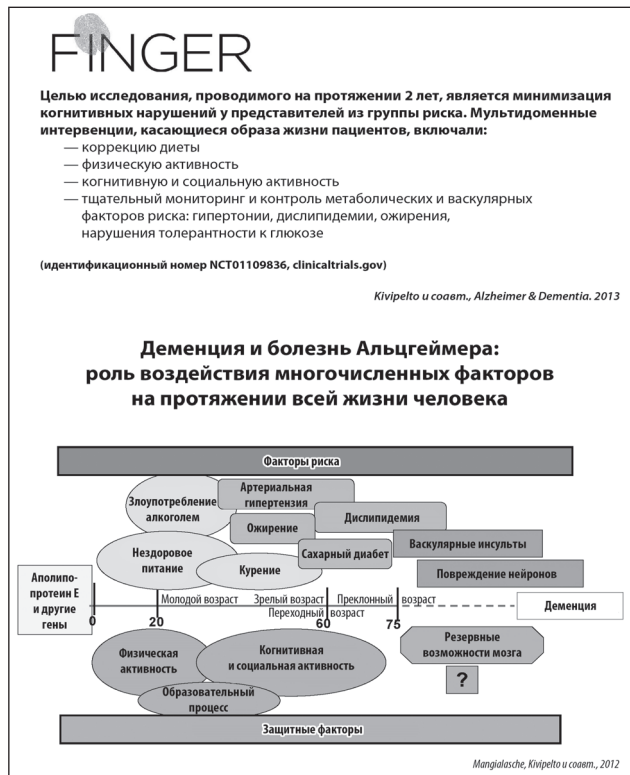
**Открытый текст краткого обзора**

**Применение Церебролизина при сосудистой деменции**

Сосудистая деменция (ВД) — это распространенное заболевание, в лечении которого на сегодняшний день отсутствует четкая тактика. Церебролизин, являющийся пептидным препаратом, получаемым из очищенных белков свиного мозга, считается многообещающим средством, согласно данным доклинических и клинических исследований его применения при других заболеваниях. Для данного обзора мы отобрали шесть клинических исследований с участием 597 пациентов. Обобщенные результаты продемонстрировали улучшение когнитивных функций у пациентов с ВД легкой и средней степени, а также отсутствие связанных с применением Церебролизина побочных эффектов.

Chen и соавт., 2013 г.

**Рисунок 2. Терапия с применением Церебролизина при сосудистой деменции — Кокрановский отчет**



**Рисунок 3. Концепция мультидоменных интервенций при лечении когнитивных нарушений после инсульта**

Исследование ASPIS (Austrian Polyintervention Study, австрийское полиинтервенционное исследование) по предотвращению снижения когнитивных функций после ишемического инсульта (идентификационный номер NCT01109836, clinicaltrials.gov)

ASPIS

### Сферы интервенции

Диета	Физическая активность	Артериальное давление	Текущее медикаментозное лечение	Тренировка когнитивных функций
Индивидуальное и групповое консультирование в отношении диеты: ведение дневника, мотивация, рекомендации и стратегии снижения лишнего веса и изменения характера питания	Цель: умеренная и высокая физическая активность 3–5 раз в неделю. Индивидуально подобранные силовые упражнения и упражнения на поддержание равновесия: ходьба, ведение дневника, поощрение и мотивация	Цель: достижение показателя 75 % измерений АД < 140/90 мм рт.ст. (130/85 мм рт.ст. при сахарном диабете), самостоятельное измерение АД минимум 2 раза в неделю, ведение дневника	Согласно руководству ESO — мотивация с целью соблюдения режима приема препаратов, регулярная телефонная связь с врачом-исследователем	Стратегии, методики, учебный материал для тренировок на дому

*Brain M u соавт. Int. J. Stroke. 2013 Nov. 10. Doi: 10.1111/ijs.12188.*

### Набор нейрофизиологических тестов

- словесно-цветовой тест Струпа (15 минут)
- тест с построением маршрута (части А и Б) (5 минут)
- слуховой тест Luigia на запоминание слов (немедленное припоминание) (6 минут)
- шкала визуальной ретенции Бентона (воспроизведение через 10 секунд) (10 минут)
- тест на скорость распознавания букв (семантический и фонетический) (6 минут)
- пятиточечный тест Гамаша (модифицированный) (5 минут)
- тест на запоминание цифр (в прямом и обратном порядке) (6 минут)
- слуховой тест Luigia на запоминание слов (отсроченное припоминание) (3 минуты)
- тест складывания кубиков (15 минут)
- шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-cog)

BLAU ROT GELB ORAN ROT ORAN GELB BLAU BLAU BLAU	ROT BLAU ORAN GELB BLAU ROT GELB BLAU ROT GELB	ROT GELB ORAN BLAU ROT GELB BLAU ROT GELB BLAU
--	---	---

Тест Струпа: Исполнительные функции

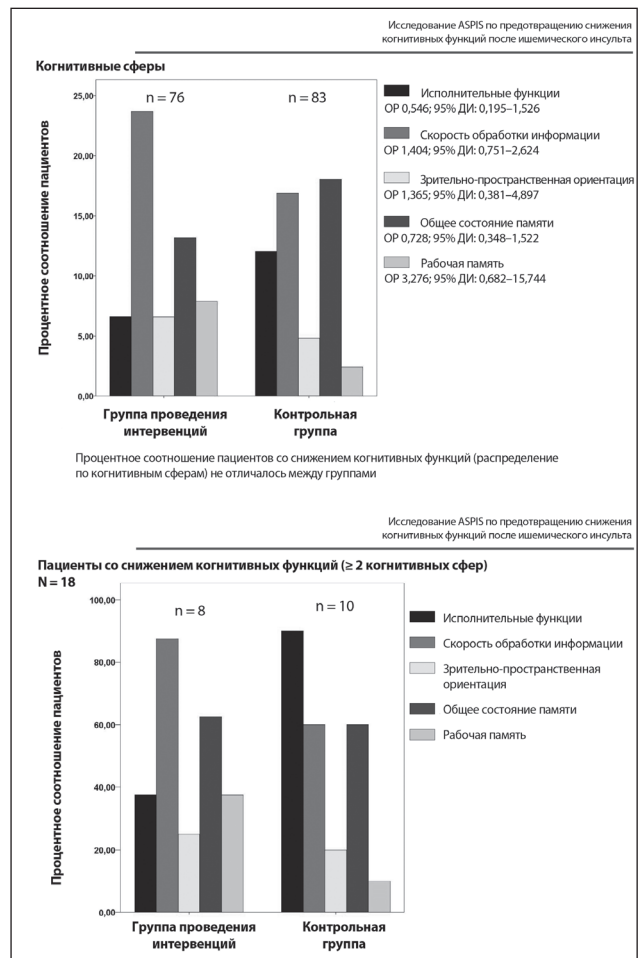
Тест Бентона: Зрительная память

Мозаичный тест: Зрительно-пространственная ориентация

**Рисунок 4. Серия нейрофизиологических тестов для оценки состояния пациентов в исследовании ASPIS**

конечной точкой было существенное изменение z-показателей баллов в пяти нейропсихологических доменах. В то время как в целом результат был нейтральным, отмечались изменения симптомов дерегуляции, что следует учитывать при проведении исследований, касающихся последующего наблюдения. В будущем существует необходимость оценивать исход в отношении когнитивных функций во всех исследованиях головного мозга, применяя большую выборку, гармонизируя стратегии оценки, фокусируясь на группах высокого риска, а также используя биомаркеры и данные визуализации для подтверждающего анализа. В целом очень важно стремиться интенсифицировать интервенционные мероприятия с целью дифференциации исследуемых групп и продолжать изучение защитных эффектов с применением мультидоменных препаратов, которые уже продемонстрировали значительный потенциал в восстановлении моторных функций.

В своем докладе Prof. Brainin акцентировал внимание на все еще не решенных вопросах восстановления когнитивных функций после инсульта. Мы знаем, что их нарушение может привести к деменции, но не во всех случаях. Трудным является само по себе определение когнитивного нарушения, в первую очередь вследствие различий в критериях оценки, применяемых в разных исследованиях. Общим для постинсультных



**Рисунок 5. Результаты исследования ASPIS**



когнитивных нарушений является отсутствие дефицита памяти, в отличие от болезни Альцгеймера (БА) или ее предвестников. Создается впечатление, что постинсультные когнитивные нарушения представляют собой заболевания отдельной категории (рис. 1).

Была установлена связь постоянной активации нейроглии со снижением когнитивных процессов после инсульта, однако это представляет собой процесс, не зависящий от накопления амилоида. Возникает вопрос: какими препаратами лечить данное заболевание? В клинической практике применяется множество препаратов для реабилитации после инсульта, но их действие направлено на восстановление моторных функций, а не на профилактику снижения когнитивной деятельности. Некоторый положительный эффект оказывают гипотензивные препараты. Интересно отметить, что был продемонстрирован положительный эффект Церебролизина при лечении деменции сосудистой этиологии (рис. 2).

«Это неудивительно, учитывая весь опыт клинического применения этого препарата, несмотря на преобладание информации о восстановлении моторных функций после инсульта», — отметил Prof. Brainin. Единственным наиболее значимым фактором профилактики инсульта оказалась средиземноморская диета. Физические упражнения после инсульта также положительно влияли на когнитивный тонус пациентов. Однако наиболее интересными оказались данные мультимодальных интервенционных исследований. Данный подход был положен в основу исследования FINGER (рис. 3).

Prof. Brainin являлся одним из исследователей, изучавших возможность применения концепции

мультимодальных интервенций в рамках исследования FINGER в выборке пациентов, перенесших инсульт. Очень интенсивным было также исследование ASPIS (Austrian Polyintervention Study — Австрийское полиинтервенционное исследование) по предотвращению снижения когнитивных функций после ишемического инсульта (идентификационный номер NCT01109836, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) с привлечением большого количества ресурсов и пациентов (рис. 4).

В целом результаты исследования были нейтральными, однако в его рамках были получены весьма многообещающие данные в отношении нарушения исполнительных функций (рис. 5). «Это убедило нас в необходимости повторить такое исследование с четким акцентом на исполнительных функциях», — отметил Prof. Brainin.

Как упоминалось ранее, основная идея мультимодальных интервенционных исследований согласуется с фармакотерапией с применением мультимодальных препаратов, таких как Церебролизин, уже продемонстрировавших определенную эффективность в случае деменции сосудистой этиологии.

Prof. Brainin закончил доклад несколькими рекомендациями в отношении дальнейших исследований, включая гармонизацию показателей когнитивных исходов в рандомизированных контролируемых исследованиях, увеличение выборки, включение пациентов с более тяжелыми поражениями, а также необходимость увеличения периода последующего наблюдения (более 2 лет) по сравнению с предыдущими исследованиями. С точки зрения статистики также необходимо применять различные виды интервенции, включая исследование биомаркеров и методы визуализации. ■