

Восстановление нейронов при лечении острого инсульта. Осложнения и реабилитация после инсульта

Научный симпозиум компании EVER, Зальцбург, Австрия,
15 сентября 2017 г.

Dafin F. Muresanu

*Chairman Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy 'Iuliu Hatieganu',
Cluj-Napoca, Romania*

Проблемные вопросы и потенциальные возможности при восстановлении двигательных функций после инсульта

Резюме. Терапевтические подходы при инсульте существенно эволюционировали и улучшились за последние десятилетия, что является следствием появления современных инсультных отделений, улучшения общего медицинского обслуживания и более структурированных схем реабилитации с их ранним применением.

Была разработана тромболитическая терапия с применением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (рТАП), и в ряде клинических исследований недавно подтверждено, что эффективность тромбэктомии превышает эффективность применения рТАП в отдельности. Кроме тромболитической терапии и тромбэктомии пока еще не существует общепризнанной терапии острого ишемического инсульта. Последние данные указывают на то, что даже если возможно применение современных процедур, 60 % пациентов с инсультом умирают или остаются с определенным уровнем дефицита. Поскольку общепризнано, что у пациентов с инсультом на осложнения, связанные с неподвижностью, приходится более 50 % смертей, реабилитация играет важную роль в лечении этого заболевания. Становится очевидным, что мультимодальные препараты могут иметь важное значение в фармакологической поддержке нейрореабилитации после инсульта. Результаты недавно опубликованных масштабных и хорошо контролируемых клинических исследований демонстрируют положительный эффект Церебролизина на неврологическое восстановление после острого ишемического инсульта. Недавно были опубликованы результаты исследования CARS, в котором оценивалась эффективность и безопасность Церебролизина в сочетании со стандартизированной программой реабилитации. Основной конечной точкой исследования

был результат теста двигательной активности руки (Action Research Arm Test, ARAT) в день 90, оценивающего двигательные функции верхней конечности. Церебролизин начинали вводить через 48–72 часа после ишемического инсульта и применяли в течение 21 дня. Исследование продемонстрировало статистически значимые различия между группами в отношении оценки двигательной функции верхней конечности (ARAT) в день 90 — основной конечной точки. Церебролизин был также более эффективным, чем плацебо, для большинства второстепенных конечных точек, таких как оценка по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), модифицированной шкале Рэнкина (мШР) и индексу Бартел. Кроме того, в день 90 пациенты, получавшие лечение Церебролизином, продемонстрировали меньшее количество симптомов депрессии и лучшее качество жизни. В дополнение к этому наиболее важный показатель ранней пользы — балл по шкале NIHSS на 21-й день, подтвердил статистически значимое преимущество Церебролизина. Анализ показателей безопасности не продемонстрировал каких-либо клинически и статистически значимых различий между группами лечения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ранняя комбинация реабилитации с мультимодальным лекарственным препаратом с нейропротективным и восстанавливающим действием является обоснованным терапевтическим подходом.

Проф. Muresanu был главным докладчиком на конференции, и его целью было рассмотрение проблемных вопросов и потенциальных возможностей в такой быстро меняющейся сфере, как восстановление при инсульте.

Проф. Muresanu напомнил аудитории эпидемиологические данные, согласно которым инсульт находится на 2-м месте среди причин смерти и инвалидизации, и о том, что 75 % выживших после инсульта пациентов остаются инвалидизированными согласно показателю, учитывающему годы жизни с поправкой на инвалидность (Disability Adjusted Life Year, DALY), что свидетельствует об относительно высоком бремени инсульта среди населения Европы. Затем он подчеркнул основные элементы прогресса на последующих этапах ведения инсульта. В рамках первичной профилактики инсульта значительные усилия направлены на уменьшение наиболее опасных факторов риска, связанных с поведением и диетой (например, артериальное давление, курение, физические упражнения), тогда как в фазе лечения в остром периоде было доказано, что тромбэктомия является высокоэффективным методом (хотя и для относительно небольшой подгруппы пациентов с инсультом), в то время как нейропротекция остается невыполненным обещанием. Во время госпитализации был продемонстрирован значительный прогресс в отношении профилактики осложнений (например, с помощью ранней мобилизации), в том числе благодаря растущему количеству пациентов, получающих лечение в инсультных отделениях. И наконец, было продемонстрировано, что реабилитация является наиболее мощным мульти-модальным и плейотропным вмешательством с наибольшим влиянием на степень восстановления при инсульте — как когнитивных функций/настроения, так и двигательных функций.

В данном контексте нейровосстановление необходимо рассматривать как комплексный подход со многими важными уровнями. Нейробиология восстановления при инсульте — это быстро развивающаяся дисциплина с растущим количеством клинически полезных открытий. Одним из фундаментальных прорывов является открытие взаимозависимости между патологическими и репаративными процессами. Эти процессы, очевидно, являются антикоррелирующими. Например, глутаматную эксайтотоксичность можно определить как нарушение баланса сигналов, вызванное инсультом. Однако блокирование рецепторов глутамата нарушает нейропластичность. Передача сигналов с помощью глутамата — это необходимый элемент восстановления при инсульте. **После инсульта имеет место протекание многих антикоррелирующих механизмов, и все предыдущие попытки использования мономодальных супрессорных препаратов не смогли подтвердить их существование и значимость для восстановления при инсульте.** Кроме того, антикорреляция — это пространственный инструмент нормальной регуляции головного мозга на всех уровнях сложности, выходящих за уровень нейронных сетей. Таким образом, целесообразно применять мультимодальные плейотропные средства, имеющие скорее модулирующие, чем супрессорные свойства. Такие средства должны быть способны усилить эндогенные процессы восстановления поврежденного головного мозга с помощью

модуляции нейропротекции и долгосрочного восстановления. Как заметил проф. Muresanu, интересен тот факт, что даже сегодня старый подход, предусматривающий применение нейропротекторов/супрессоров, продолжают изучать в рамках клинических исследований, и, по его мнению, этот подход является бесполезным, с низкой вероятностью успешной клинической разработки.

Основной вопрос, касающийся восстановления при инсульте: как можно дополнить усилия, связанные с реабилитацией? В клинической практике существует две модели: медицинская модель и реабилитационная модель. В то время как медицинская модель опирается на медицину, основанную на доказательствах, конкретный диагноз и методы лечения, реабилитационная модель зависит от участия пациента и его деятельности. Она фокусируется на мультидисциплинарных подходах, учитывающих потребности отдельного пациента. Помимо определенного лечения, она также связана с адаптацией. Хотя подход, основанный на доказательствах, и важен, необходимо осознавать, что успешная реабилитация должна оставаться индивидуализированной терапией. Другие важные аспекты — это время и интенсивность реабилитации. Очевидно, что если реабилитацию начинают уже в инсультном отделении, тогда вероятность хорошего исхода выше, что объясняет успешную концепцию ранней мобилизации.

Соответствующая фармакологическая поддержка может дополнить реабилитацию. До сих пор клинических данных в этой области было недостаточно (только 12 рандомизированных клинических исследований, РКИ). Большинство исследований, посвященных реабилитации, проводились на ее позднем этапе, тогда как в клинической практике реабилитацию начинают рано. Одним из наиболее многообещающих является исследование FLAME, в котором применялся флуоксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина, СИОЗС), продемонстрировавший эффективное действие ранней двигательной реабилитации. СИОЗС являются примером стимулирующих, плейотропных средств, и эти данные свидетельствуют о том, что они приносят непосредственную пользу в двигательной реабилитации после инсульта.

Проф. Muresanu кратко описал историю мультимодального подхода, предусматривающего применение модулирующих средств, использование которого началось со статьи Rogalewski с соавт. (2006) под названием «В направлении мультимодального нейропротективного лечения инсульта». Проф. Muresanu убедительно продемонстрировал, что Церебролизин является таким мультимодальным и модулирующим средством, поскольку он действует аналогично эндогенным нейротрофическим факторам. Вследствие такого механизма действия Церебролизин поддерживает механизмы, лежащие в основе восстановления головного мозга, а не влияет на процессы, участвующие в ишемическом каскаде (в отличие от мономодальных нейропротективных препаратов). Доклинические научные данные по Церебролизину отображают и отмечают обсуждаемые

ранее нейробиологические антикоррелирующие процессы восстановления после инсульта. Эти результаты были в значительной степени подтверждены в клинических условиях для почти 5500 пациентов с инсультом, включенных в клинические исследования до настоящего времени.

В ранних исследованиях изучались краткосрочные эффекты лечения Церебролизином при его применении в виде монотерапии, а в более поздних исследованиях

оценивалась комбинация Церебролизина и двигательной реабилитации как в очень раннем периоде, так и после острого периода (рис. 1). Исследование CARS было посвящено нарушению двигательной функции верхней конечности, и в его рамках изучалось восстановление двигательных функций на основании оценки по шкале двигательной функции верхней конечности (ARAT). Другие важные второстепенные показатели включали оценки по шкале NIHSS, индексу Бартел и мШР; в об-

**Концепция клинических исследований, касающиеся защиты головного мозга и восстановления после инсульта
Модель для Церебролизина**

Защитная функция	Нейровосстановление
Исследования при остром инсульте — одиночное вмешательство с применением Церебролизина	Исследование реабилитации — двойное вмешательство с применением Церебролизина и реабилитации
Исследование Lang, исследование CASTA, исследование Ladurner	Исследование ECOMPASS
Исследование, охватывающее острый период и реабилитацию, — двойное вмешательство с применением Церебролизина и реабилитации	
Исследование CARS	

Одиночное вмешательство — фармакологическое лечение
 Двойное вмешательство — фармакологическое лечение и реабилитационная терапия

**Концепции клинических исследований, касающиеся защиты головного мозга и восстановления после инсульта
модель для Церебролизина**

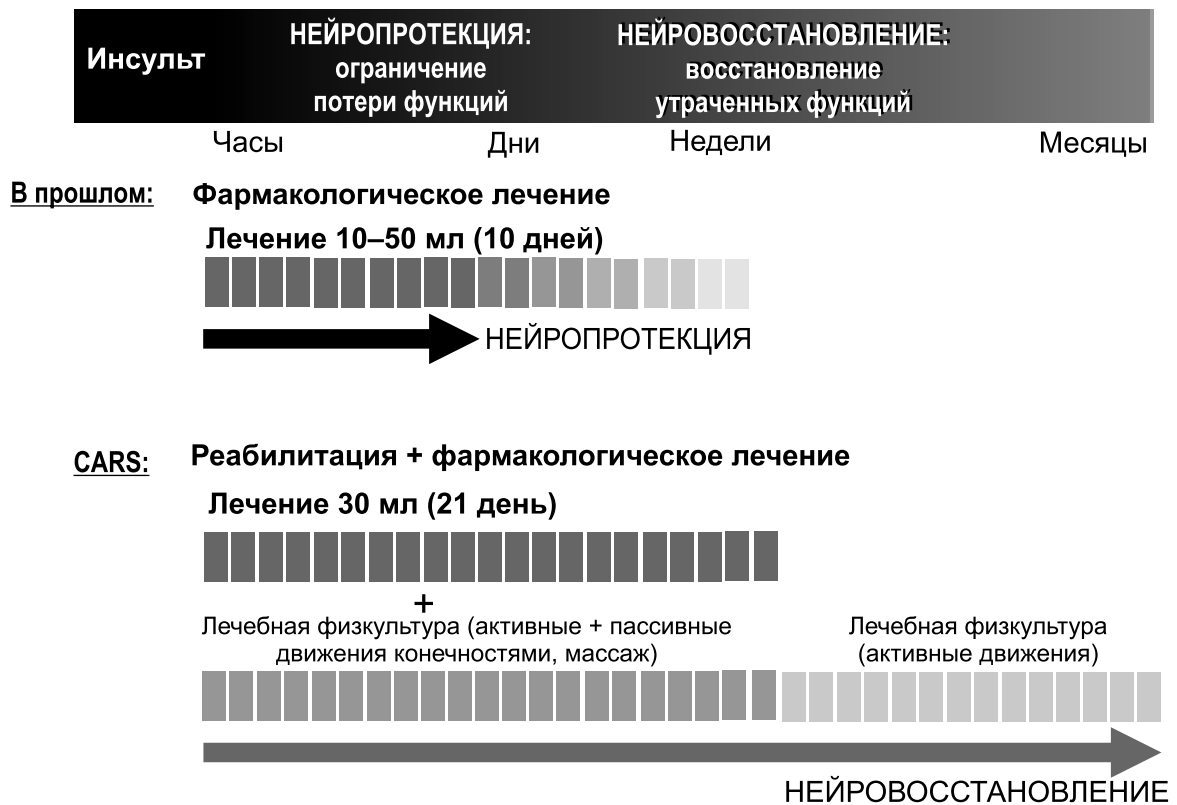


Рисунок 1. Концепция клинических исследований — модель терапевтической разработки Церебролизина

шей сложности использовалось 12 различных показателей исхода. По мнению проф. Muresanu, данный дизайн позволял оценить поворотную точку между естественной нейропротекцией и невровосстановлением и потенциальным влиянием на эти процессы Церебролизина и двигательной реабилитации. Результаты оценки по шкале ARAT продемонстрировали значительное улучшение двигательных функций верхней конечности в группе применения Церебролизина. Положительное влияние

двойного вмешательства отмечалось уже через две недели. Результаты оценки по мШР подтвердили положительное влияние на клинический исход применения Церебролизина в комбинации с реабилитацией. Шесть из 12 показателей эффективности, которые использовались в данном исследовании, продемонстрировали существенные положительные результаты, полученные для конечной точки в день 90 (рис. 2). Данные по безопасности были сходными в обеих группах.

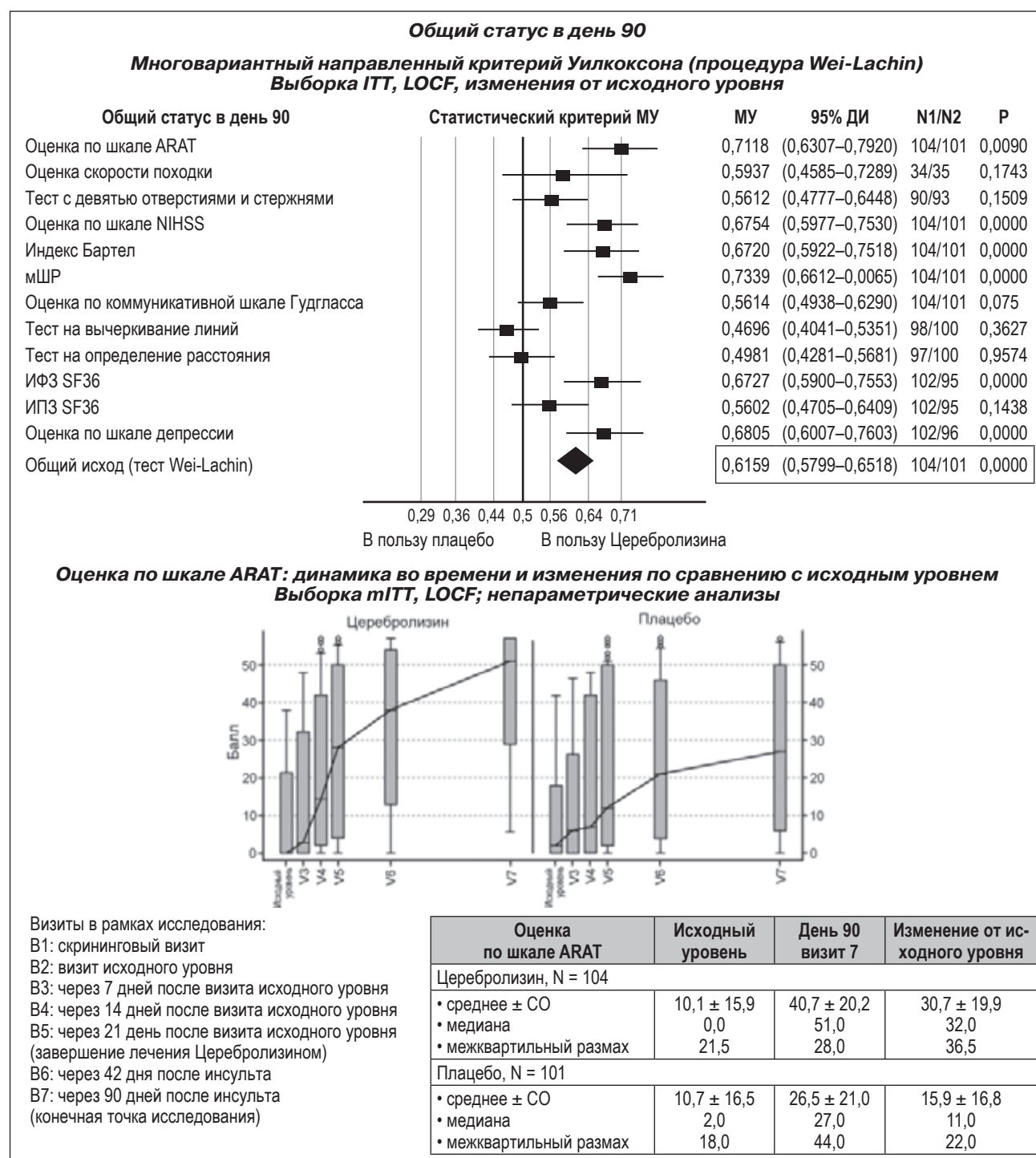


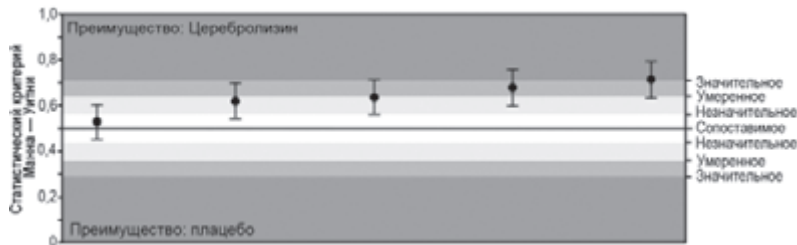
Рисунок 2. Результаты исследования CARS: фармакологическая поддержка двигательной реабилитации с применением Церебролизина

В заключение проф. Muresanu кратко рассмотрел методологические аспекты исследования ECOMPASS, в котором Церебролизин и двигательная реабилитация применялись с восьмого дня после инсульта (внимание уделялось свойствам препарата, способствующим восстановлению). Исследователи давали оценку по двигательной шкале Фугл — Мейера (Fugl Meyer Motor Scale, FMMS) для верхних и нижних конечностей. Они обнаружили, что в группе с более тяжелыми поражениями комбинация применения Церебролизина с двигательной реабилитацией существенно улучшала измеряемые показатели.

Более того, анализ вторичных визуализационных критериев эффективности с использованием функ-

циональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя (фМРТсп) и диффузионно-тензорной МРТ продемонстрировал, что Церебролизин улучшает индекс латерализации, а также процессы пластичности, участвующие в восстановлении структуры и функции кортикоспинального тракта. Эти результаты в совокупности подтверждают правильность выбранного направления будущей клинической разработки и помогают точно подобрать дизайн будущих исследований (рис. 3). **Церебролизин и концепция мультимодального лечения — это возможность разработки эффективных стратегий реабилитации при инсульте.**

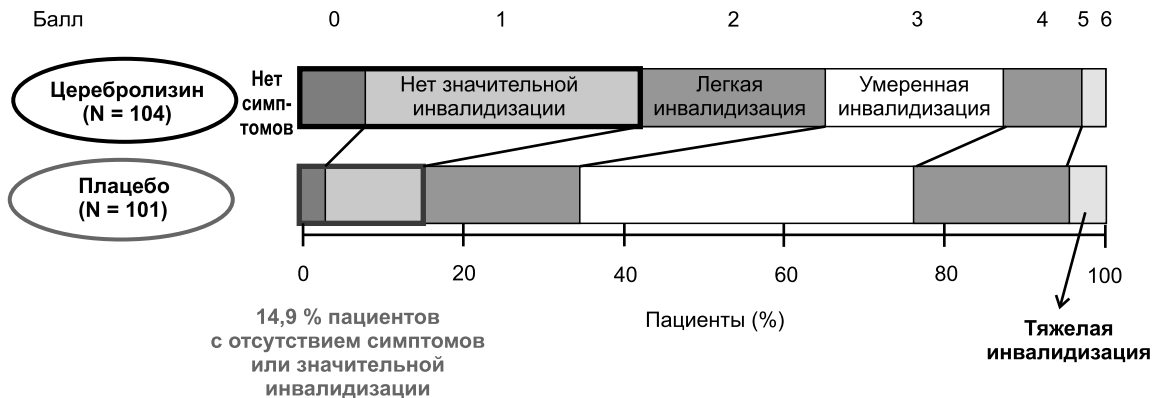
Величина эффекта (критерий Манна — Уитни) на основании изменения балла по шкале ARAT от исходного уровня
Выборка mITT-LOCF; критерий Уилкоксона — Манна — Уитни



	Во время лечения			Последующее наблюдение	
Визит в рамках исследования	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
День	7	14	21	42	90
	После исходного уровня			После инсульта	

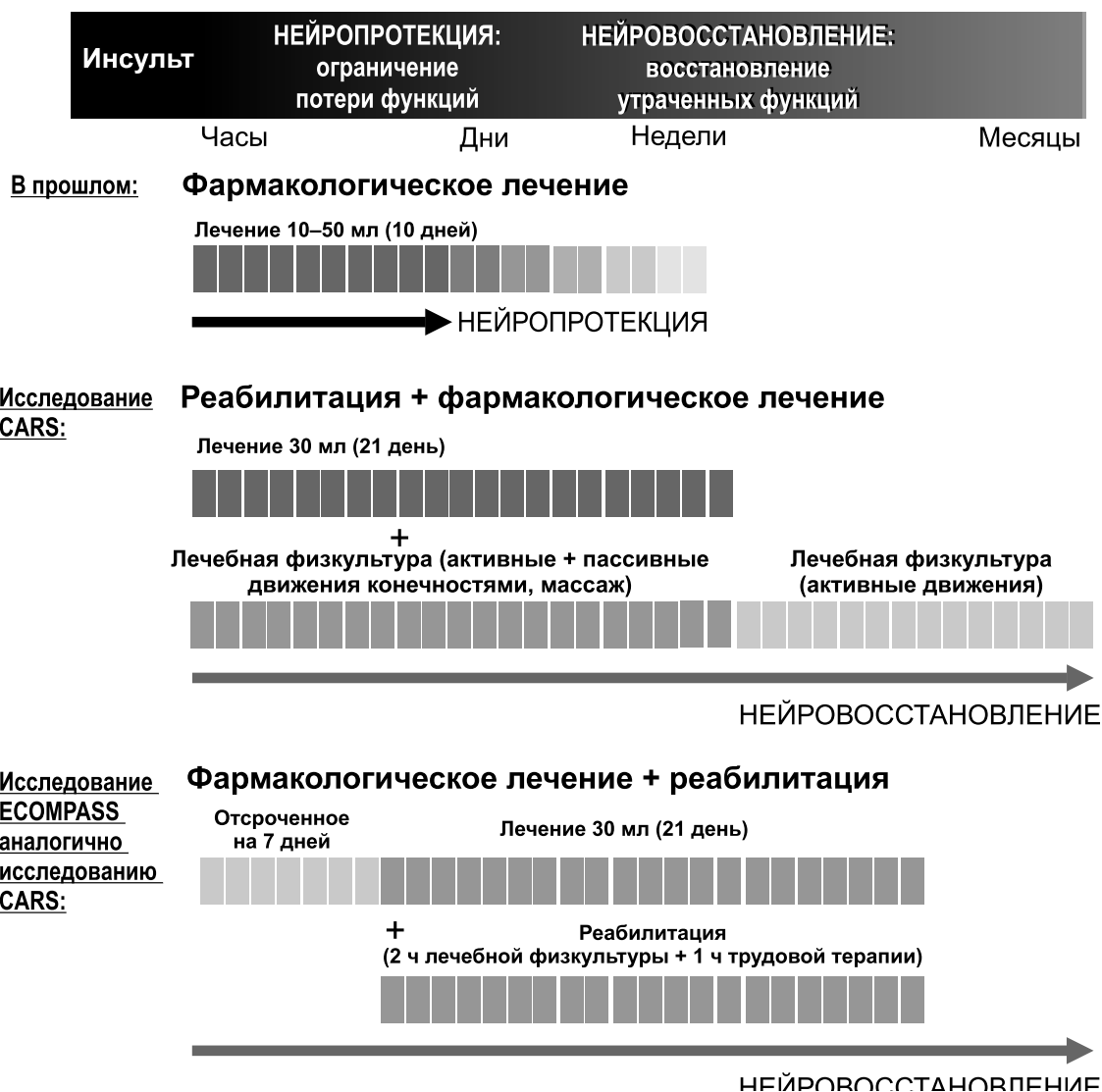
Распределение баллов по мШР в день 90
Выборка mITT, LOCF; непараметрические анализы

42,3 % пациентов с отсутствием симптомов или значительной инвалидизации



Окончание рис. 2

Примечания: выборка (m)ITT, LOCF (intent-to-treat, last observation carried forward) — модифицированная выборка всех рандомизированных пациентов, начавших лечение, метод замены пропущенных данных последним значением; MW Statistic — статистический критерий Манна — Уитни (MU); SF36 PCS/ MCS (Physical Component Score/Mental Component Score) — краткий опросник оценки качества жизни пациента SF-36, компонент индекса физического здоровья (ИФЗ)/компонент индекса психического здоровья (ИПЗ).



[НАУЧНАЯ СТАТЬЯ]

Открытый доступ]

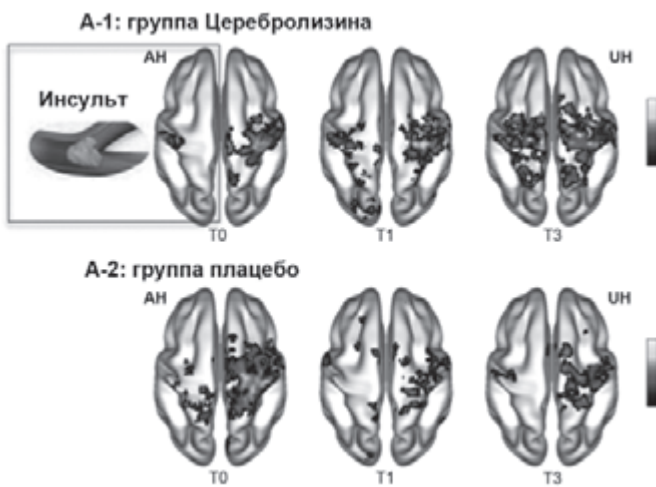
Церебролизин в комбинации с реабилитацией ускоряет восстановление двигательных функций у пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями после инсульта

Won Hyuk Chang^{1†}, Chang-hyun Park^{1†}, Deog Young Kim², Yong-Il Shin³, Myoung-Hwan Ko⁴, Ahee Lee⁵, Shin Yi Jang⁶ и Yun-Hee Kim^{1,5*}

- **Целью данного исследования** было изучение эффективности и безопасности применения Церебролизина для содействия в реабилитации двигательных функций
- Это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое многоцентровое исследование
- **Количество пациентов:** 70 рандомизированных пациентов (35 в группе применения Церебролизина по сравнению с 35 в группе плацебо)
- Все пациенты получали сопутствующую стандартизированную программу реабилитации в течение **21 дня**
- Основной первичной конечной точкой исследования был день **29**, за пациентами наблюдали до дня **90** (общая продолжительность исследования)

Рисунок 3. Исследование ECOMPASS продемонстрировало положительное влияние применения Церебролизина на структурное и функциональное восстановление кортикоспинального тракта при его сочетании с двигательной реабилитацией

Мониторинг нейропластичности: фМРТсп
фМРТсп демонстрирует изменения в образовании связей в головном мозге вследствие нейропластичности после инсульта:



Образование симметричных функциональных связей было более выраженным в случае применения Церебролизина → лучшее восстановление функции двигательной коры

Состояние покоя сенсомоторных путей при функциональной МРТ (фМРТсп). Пораженное (ПП) и неповрежденное (НП) полушарие на исходном уровне (день 8, T0), непосредственно после лечения (день 29, T1) и через три месяца (день 90, T3) после начала инсульта. Анализ основывался на ИТТ-LOCF в подгруппе пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями (FMA < 50; N = 29)

Окончание рис. 3

Michael Chopp

Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan and Oakland University, Rochester, Michigan, USA

Нейровосстановительные свойства Церебролизина при инсульте и повреждении нейронов: новые механизмы действия

Резюме. Мы будем рассматривать данные, касающиеся лечения инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и полученные в ходе проспективных, двойных слепых, плацебо-контролируемых доклинических исследований, которые проводились в тщательно контролируемых условиях клинических исследований. Эти данные четко указывают на то, что лечение повреждения нейронов с помощью Церебролизина интенсивно содействует восстановлению неврологических функций, даже при отсутствии изменений со стороны величины инфаркта или других показателей повреждения нейронов. Затем мы представим новое видение многих механизмов действия Церебролизина. Данные демонстрируют, что Церебролизин вызывает экспрессию ангиопоэтина-1 (ANG-1) в эндотелиальных клетках, что улучшает целостность гематоэнцефалического барьера, имеет противовоспалительный эффект и опосредованно стимулирует рост аксонов. Церебролизин также активирует экспрессию определенных белков, участвующих в развитии, таких как белок Sonic-Hedgehog (Shh) — морфоген, который чрезвычайно важен для развития головного мозга. Белок Shh стимулирует экспрессию тканевого активатора плазминогена (ТАП) паренхиматозными клетками, который действует как эндогенное тромболитическое средство и играет основную роль в активации роста нервных окончаний и восстанов-

лении неврологических функций. Кроме того, мы дадим новое видение того, как Церебролизин стимулирует биосинтез определенных типов микро-РНК (miR). МикроРНК — это небольшие, некодирующие РНК, регуляторные переключатели основных генов, каждый из которых после транскрипции регулирует трансляцию многих генов. В частности, я продемонстрирую, что белок Shh стимулирует биосинтез определенных кластеров микроРНК, которые активируют рост аксонов. Таким образом, мы продемонстрировали, что Церебролизин имеет мультифакторное защитное действие и вызывает ремоделирование нейроваскулярной системы в тканях, что способствует восстановлению неврологических функций.

Основной темой лекции проф. Чорп была нейропатология инсульта. Он начал с вопроса относительно правильного способа проведения клинической разработки и причин неудач компаний, в прошлом разрабатывавших многообещающие лекарственные вещества с нейропротективными свойствами. Одной из основных проблем является начало клинических исследований без проведения необходимого интенсивного доклинического изучения. Что касается изучения Церебролизина, проф. Чорп и его группа решили пойти в противоположном направлении и протестировать препарат в рамках наиболее тщательно контролируемых научных

проектов. Они использовали модель эмболического инсульта у крыс, в которой воспроизводимо создавалась зона инфаркта, охватывающая 30–40 % от общего объема головного мозга. На основании данной модели проводились проспективные двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования зависимости ответа от дозы и терапевтического окна (рис. 1–2). В первом исследовании была успешно определена зависимость ответа от дозы Церебролизина на основании оценки с использованием арсенала средств для определения восстановления неврологических функций после введения препарата через 4 часа после инсульта. Исследователи оценивали эффективность Церебролизина у самок и самцов крыс и подтвердили одинаковый неврологический ответ у обоих полов. В исследовании терапевтического окна использовался аналогичный дизайн и показатели исхода. Лечение начиналось через 4, 24, 48 и 72 часа после инсульта; было продемонстрировано, что терапевтическое окно для Церебролизина в данной научной модели составляет до 48 часов после инсульта.

В лаборатории проф. Chopp проводились дополнительные исследования на моделях закрытой

черепно-мозговой травмы, чтобы выяснить, можно ли действие Церебролизина при инсульте с успехом применить в рамках клинических подходов у более широкой группы пациентов с ЧМТ. В проспективном рандомизированном, слепом и плацебо-контролируемом исследовании влияния зависимости дозозависимого ответа на долгосрочные функциональные и гистологические исходы у крыс с легкой закрытой черепно-мозговой травмой изучались такие же дозы Церебролизина, как и в ранее исследуемой модели эмболического инсульта. Основными показателями исхода были: водный лабиринт Морриса, тест на распознавание новых объектов, социальное взаимодействие, соматосенсорные исходы и общий тест. При применении всех исследуемых доз Церебролизина наблюдалось статистически значимое улучшение всех показателей исхода.

Почему Церебролизин оказывает эти важные терапевтические эффекты? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо рассмотреть механизм действия данного препарата. Проф. Chopp перешел к представлению результатов соответствующих экспериментов. Важно подчеркнуть тот факт, что лечение инсульта или повреждений головного моз-

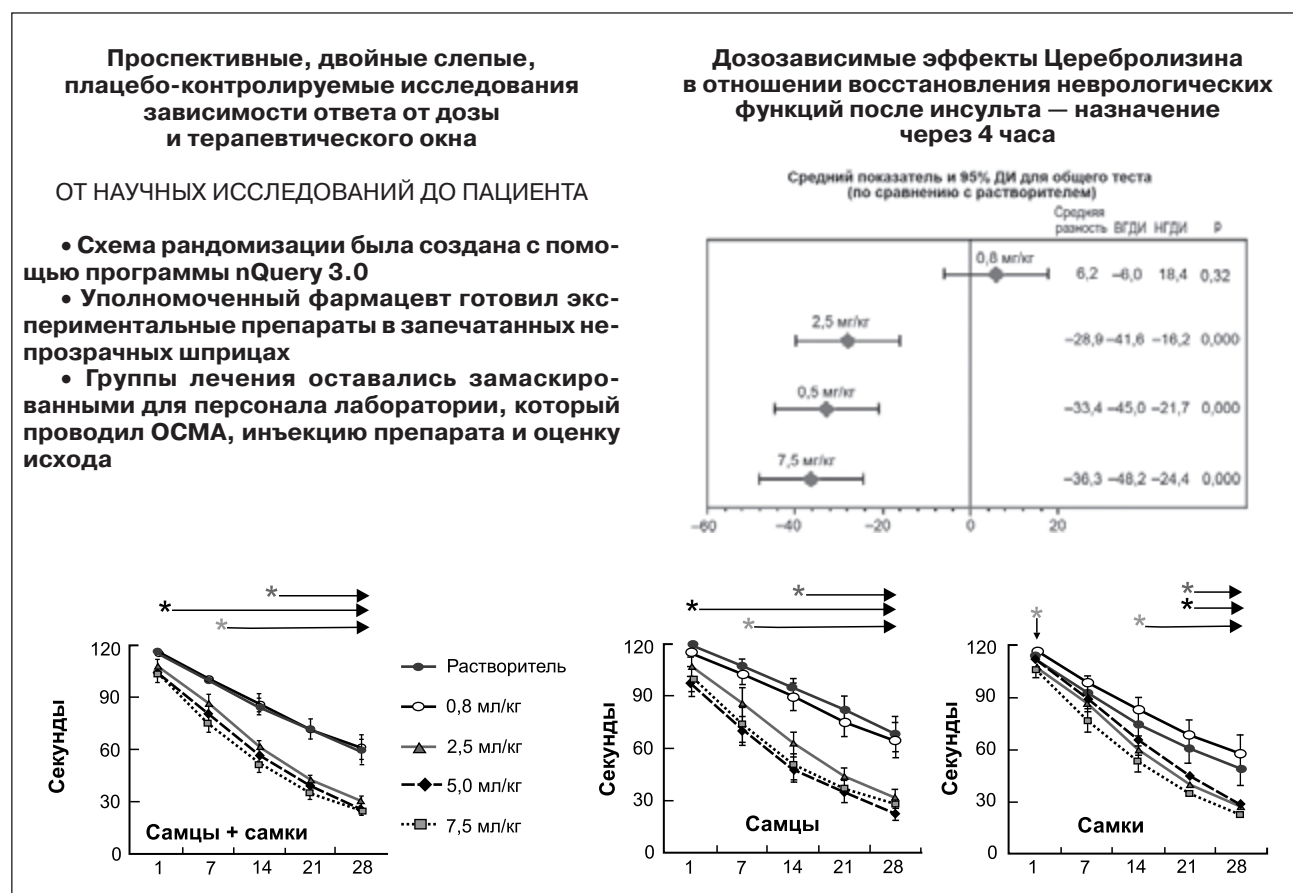


Рисунок 1. Исследование зависимости ответа от дозы Церебролизина в модели эмболического инсульта у крыс

Примечания: ОСМА — окклюзия средней мозговой артерии; ВГДИ/НГДИ — верхняя/нижняя граница доверительного интервала; * — $p < 0,05$ по сравнению с растворителем (общий тест).

га в целом требует участия многих согласованных механизмов, лежащих в основе естественного восстановления. Одним из важных свойств Церебролизина является его влияние на кровеносные сосуды, особенно микроциркуляторное русло. Например, он вызывает образование ангиопоэтина-1 (ANG-1) в эндотелиальных клетках. ANG-1 — это ключевой компонент, сохраняющий целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также способствующий созреванию эндотелиальных клеток и плотным контактам. Возможно, это является причиной того, почему Церебролизин играет роль в уменьшении геморрагической трансформации, проницаемости ГЭБ и восстановлении гомеостаза всей центральной нервной системы. Существует много молекулярных путей, регулируемых ANG-1, и во время рассмотрения их проф. Chopp предполагал, что влияние Церебролизина можно увидеть

на многих дополнительных уровнях, например в виде регуляции, способствующей выживанию, противовоспалительного действия и нейрональной пластичности. Потом проф. Chopp рассказывал о новой фармакологической мишени в медицине и ее связи с Церебролизином. Люди и животные имеют 97–99 % общих генов, однако человек существенно отличается от других видов животных. Основное различие может быть связано с регуляцией трансляции генов с помощью некодирующих молекул микроРНК (miR). Они действуют как основные молекулярные переключатели, и на филогенетическом уровне у людей отмечается наибольшее количество и сложность микроРНК. МикроРНК одновременно регулируют огромное количество метаболических путей, в том числе путей, ответственных за естественные процессы восстановления после повреждений головного мозга. По-видимому, Це-

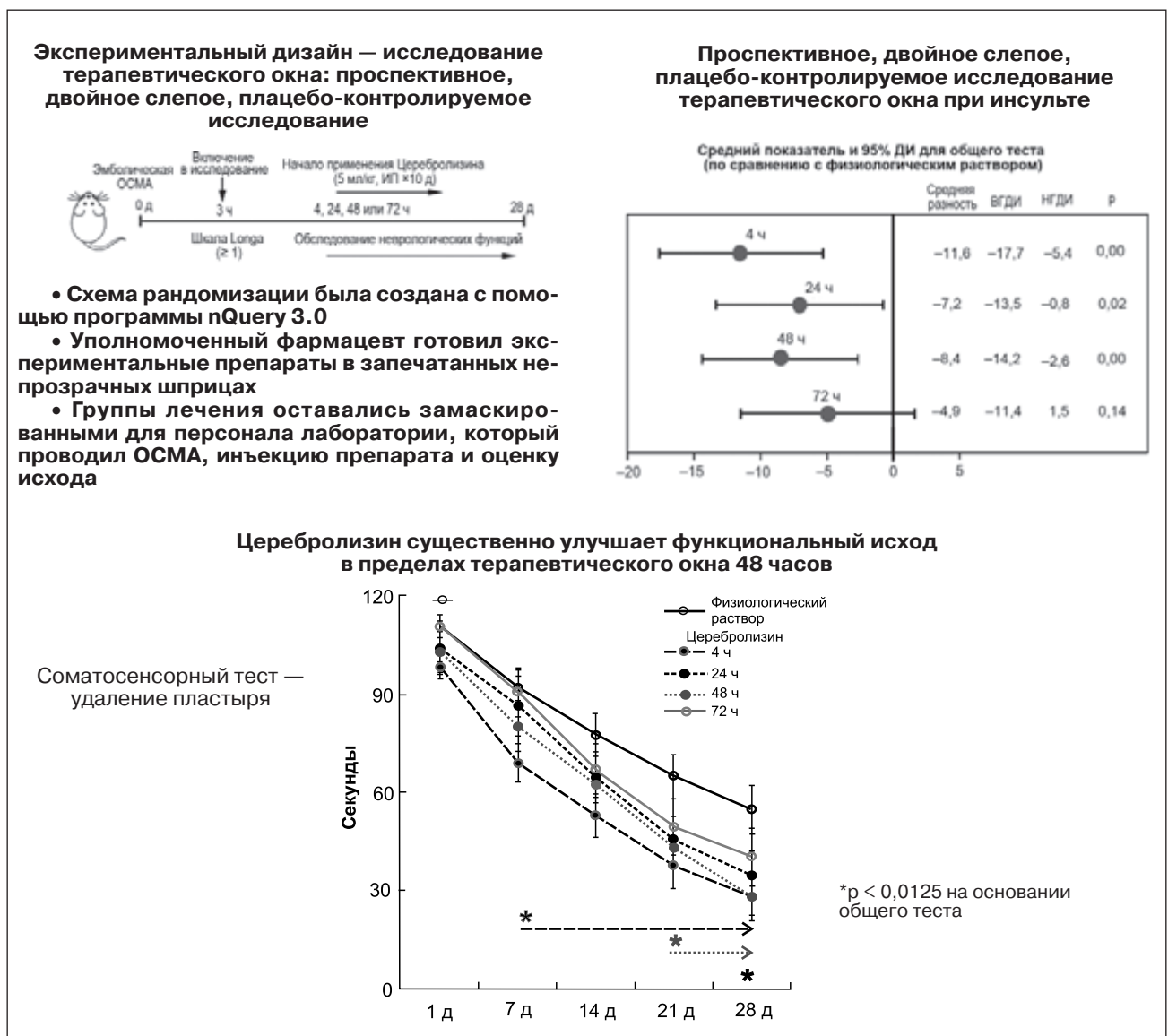


Рисунок 2. Исследование терапевтического окна для Церебролизина в модели эмболического инсульта у крыс

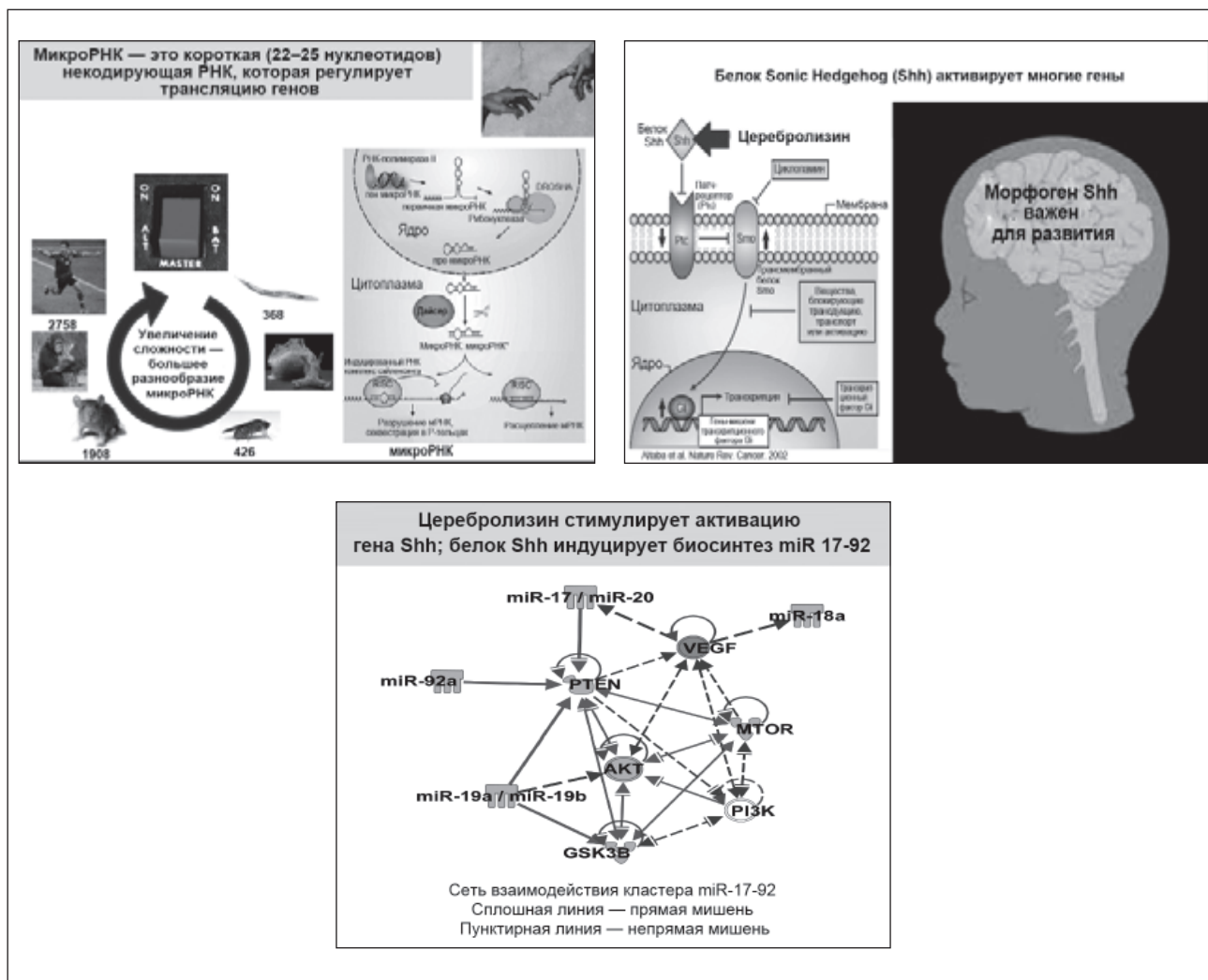


Рисунок 3. Церебролизин стимулирует регуляторные механизмы, опосредованные белком Shh и микроРНК, приводящие к стимуляции естественных процессов восстановления после инсульта

ребролизин активирует эти критически важные микроРНК, связанные с восстановлением. **Механизм активации, инициируемый Церебролизин, опосредуется стимуляцией сигнального пути белка Sonic Hedgehog (Shh).** Белок Shh увеличивает экспрессию кластера микроРНК под названием «miR17-92», который, в свою очередь, активирует несколько критически важных регуляторных путей, в том числе MTOR, PI3K/АКТ, GSK3b, PTEN, VEGF. Это действие обуславливает активацию аксонального роста, что жизненно важно для нейронной пластичности (рис. 3).

Другой аспект опосредованного Церебролизином действия с участием микроРНК связан с последствиями артериальной окклюзии — основной причины инсульта. Часто упускается из виду, что находящиеся дальше основной окклюзии микрососуды также закупориваются, особенно фибрином. Это вторичный эффект, который усиливает последующее повреждение, преимущественно

за счет воспаления (активации процессов, провоцирующих воспаление и коагуляцию). Было обнаружено, что miR17-92 активирует разнообразные противовоспалительные механизмы, а также подавляет ингибитор активатора плазминогена (ИАП). Это приводит к увеличению образования эндогенного ТАП и сдвигает баланс процессов, происходящих в микроциркуляторном русле, в сторону противовоспалительного, антикоагуляционного и способствующего фибринолізу действия. Очевидно, стимуляция данного эндогенного провосстановительного механизма может помочь пациентам в естественном восстановлении после инсульта. Проф. Chopp подытожил свою лекцию, сказав, что механизм мультимодального лечения инсульта, про который ранее рассказывал проф. Mugesanu, хорошо отображает действие Церебролизина — препарата, который удовлетворяет критериям средства с мультимодальным действием.

Фармакологическая поддержка при лечении субарахноидального кровоизлияния

Резюме. Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) — это разрушительная форма геморрагического инсульта, при которой уровень смертности достигает 50 % в течение месяца и у трети выживших пациентов отмечается инвалидизация со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. Наиболее важным определяющим фактором смертности является отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ) — особое осложнение, возникающее у 20–50 % пациентов. В течение 30 лет стандартное лечение ОЦИ оставалось в значительной мере неизменным. Церебролизин — это нейротрофическое средство с подтвержденным благоприятным действием на функциональный статус пациентов с ишемическим инсультом, однако возможность его применения при САК никогда не изучалась. Было начато рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование применения Церебролизина при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии (Cerebrolysin for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study: a Randomized, Placebo Controlled Trial, CESAR) с участием пациентов в возрасте 18–70 лет. Это одноцентровое пилотное исследование с 2 группами ($n = 50$), в котором пациенты интервенционной группы получают стандартное лечение и системно Церебролизин в пределах 4 дней после возникновения симптомов на протяжении 2 недель. Цель исследования — изучить безопасность и целесообразность данного вмешательства. Вторичными конечными точками являются: ОЦИ, функциональный статус через 6 месяцев (модифицированная шкала Рэнкина; шкала исходов Глазго), связанное с инсультом качество жизни, когнитивные функции (Монреальская шкала оценки когнитивных функций и нейроповеденческое обследование когнитивных функций). Было включено 29 пациентов, из которых 21 пациент завершил участие в исследовании. 14 из 21 (66 %) пациента были женщинами в возрасте 34–66 лет. Медиана степени тяжести состояния согласно классификации Всемирной федерации нейрохирургов для оценки тяжести САК составляла IV. 11 (52 %) пациентов были в интервенционной группе. Применение Церебролизина в острой фазе САК было безопасным и целесообразным. Побочные эффекты не наблюдались. Отсроченная церебральная ишемия развилась у 5 (24 %) пациентов: у 3 из интервенционной группы и у 2 — из конт-рольной. Медиана оценки функционального статуса по модифицированной шкале Рэнкина через 6 месяцев составляла 2 балла (легкая инвалидизация) в интервенционной группе и 3 балла (умеренная инвалидизация) — в контрольной группе. Средний балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций через 6 месяцев составлял 22 (интервенционная группа) и 18 (контрольная группа).

Согласно текущим результатам продолжающегося исследования, применение Церебролизина при остром САК является безопасным и целесообразным. Продолжается дальнейший набор в исследование, чтобы определить эффективность в отношении улучшения исходов через 6 месяцев.

Как нейрохирург и специалист по неврологической интенсивной терапии, доктор Woo ознакомил аудиторию с темой аневризм и связанных с ней геморрагических повреждений головного мозга. Частота распространенности аневризм, обычно локализованных в области бифуркации средней мозговой артерии (СМА) в нижней части головного мозга, составляет примерно 2,3 %, а это означает, что только в Гонконге приблизительно 150 000 человек страдают от такой серьезной проблемы со здоровьем. Аневризмы вызывают субарахноидальное кровоизлияние (САК), на которое приходится до 5 % всех видов инсульта. САК развивается преимущественно у женщин в возрасте от 40 до 60 лет. До 15 % пациентов умирают до поступления в больницу, а 1/3 выживших остаются тяжело инвалидизированными. Одним из наиболее катастрофических осложнений САК является отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ). Она обычно развивается через 3 дня после САК и исчезает в пределах 14 дней. Одной из основных причин ОЦИ, по-видимому, является ангиографический вазоспазм, который, помимо очевидного гемодинамического эффекта, вызывает образование местных эмболов, которые дополнительно блокируют кровотоки на большом участке дистальнее вазоспазма. Другое объяснение ишемии, связанной с САК, касается высвобождения с кровью при кровоизлиянии цитотоксических факторов, которые, в свою очередь, приводят к глутаматной цитотоксичности и диффузной деполаризации, поражающей обширные участки головного мозга. Для нейрохирурга отсроченная церебральная ишемия — это большая проблема, поскольку даже после успешного хирургического вмешательства на аневризме могут быть повреждены обширные участки головного мозга. Интересен тот факт, что только у 1/3 пациентов с вазоспазмом развивается ОЦИ. У большинства пациентов с САК ухудшение неврологического состояния или новый инфаркт связаны с другими причинами, отличными от вазоспазма.

Какой вид фармакологического вмешательства предполагается при САК? В основном существует две теории, которые стараются объяснить эту проблему: механистическая и органическая. Первая теория фокусируется на гемодинамических явлениях, связанных с вазоспазмом, тогда как вторая — на событиях, происходящих на клеточном уровне, и отсроченной церебральной ишемии как

терапевтических мишенях. Механистические стратегии направлены на восстановление проходимости суженных сосудов, например так называемая «три-Г-терапия» (гипертензия — гиперволемиа — гемодилюция). Однако было обнаружено, что, хотя в результате данного подхода и увеличивается церебральный кровоток, частота развития ОЦИ не уменьшается и долгосрочные исходы не улучшаются. В исследовании CONCIIOUS-I применялся высокоселективный вазодилататор (антагонист рецептора эндотелина А, клазосентан), и, опять же, хотя и наблюдалось уменьшение частоты возникновения вазоспазма, частота развития ОЦИ не уменьшилась и долгосрочные исходы не улучшились. Эндovasкулярная терапия помогает в случае ее применения в пределах короткого промежутка времени, однако пока отсутствуют доказательства долгосрочных преимуществ. Единственным препаратом, который стабильно улучшает исходы у пациентов, является нимодипин, и доктор Woo упомянул исследование, которое проводилось 30 лет назад и доказало преимущества этого препарата, а именно способность уменьшать церебральную ишемию на 30 % и количество неблагоприятных исходов на 40 %. Можно предположить, что блокаторы кальциевых каналов могут изменять архитектуру сосудов и *de facto* действовать как гемодинамические средства. Однако в других исследованиях было продемонстрировано отсутствие вазодилатационного эффекта лечения. Препарат доказал свою эффективность, несмотря на применение по ошибочной причине!

Интересен тот факт, что очень точные методы, которые использовали хирурги для решения данной проблемы, не срабатывали так, как нужно. Поэтому нейрохирурги обратили свое внимание на нейропротективные и нейровосстановительные методы, которые продолжают изучаться в течение последних 30 лет. Пока ни один из них не был эффективен, в том числе метод, изучавшийся в исследовании с применением магния, в котором доктор Woo принимал участие в качестве исследователя. Современная терапевтическая концепция предусматривает многоцелевой подход, являющийся наиболее многообещающим в данной сфере, а Церебролизин, с его мультимодальными свойствами, по-видимому,

точно соответствует профилю требуемого лекарственного средства. Доктор Woo упомянул доклиническое исследование, проведенное Hanson с соавт. (2009), в котором Церебролизин дозозависимо уменьшал величину инфаркта головного мозга и церебральную ишемию в модели окклюзии СМА у крыс. Он также указал на то, что ранее обсуждавшиеся результаты исследования CARS можно считать эпохальным достижением, поскольку в данном исследовании использовался очень специфический показатель исхода — оценка по шкале ARAT. На основании доступной в настоящее время информации относительно преимуществ лечения Церебролизин доктор Woo и соисследователи из Гонконга решили начать исследование CESAR (Церебролизин при субарахноидальном кровоизлиянии; см. описание исследования в резюме). Сейчас анализируются промежуточные результаты данного исследования, и доктор Woo впервые продемонстрировал некоторые из них. В группе применения Церебролизина по сравнению с группой плацебо отмечались заметные преимущества в отношении оценки по мШР. Это считается обнадеживающим результатом, который подтверждает необходимость продолжения данного исследования. Далее он проиллюстрировал полученные результаты, рассказав об одном особенно интересном случае пациентки, рандомизированной в группу применения Церебролизина после успешного клипирования аневризмы; у этой пациентки развилась ОЦИ вследствие нескольких эпизодов вазоспазма, что привело к гемипарезу. Данная пациентка полностью восстановилась до 40-го дня, что можно считать замечательным исходом.

Подводя итоги своей лекции, доктор Woo подчеркнул комплексную природу и катастрофическое влияние ишемии после САК без наличия пока одобренного инновационного лечения. По-видимому, научные исследования должны фокусироваться на органических и терапевтических подходах, а не на механистических, а также на мультимодальных, а не на однокомпонентных способах лечения. Церебролизин — очень подходящий кандидат для продолжения клинических исследований, поскольку было установлено, что его применение является безопасным лечением.

*Дина Хасанова, главный ангионевролог Татарстана
Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия*

Геморрагическая трансформация после тромболизиса: каковы механизмы и какие мультимодальные средства уменьшают вероятность ее возникновения?

Резюме. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте — это наиболее эффективный и основанный на доказательствах метод лечения, улучшающий клинический исход. Существует несколько одобренных методов реперфузионной терапии: в/в тромболизис (рТАП), механическая реканализация и пошаговые технологии (переходная терапия рТАП). Хороший исход после применения рТАП тесно связан

с использованием строгого протокола включения, особенно в случае введения в рамках «терапевтического окна». В то же время реканализация не всегда приводит к реальной реперфузии и связана с осложнениями. Спонтанное кровоизлияние в зоне ишемии при симптоматической геморрагической трансформации (СГТ) — это наиболее серьезное осложнение, которое особенно влияет на смертность и плохой исход. Гемор-

рагическая трансформация (ГТ) возникает вследствие увеличения проницаемости ГЭБ. Патогенез ГТ связан с повреждением нейроваскулярной единицы элементов ГЭБ лейкоцитами и металлопротеинкиназами головного мозга (ММР-9 и МРР-2), активацией протеаз головного мозга и воспалением нервной ткани. Согласно анализу клинических данных, частота развития ГТ достигает 71 %, а СГТ — 15 % или выше. Известны маркеры ГТ, определение которых очень важно для прогноза безопасности применения рТАП. Наиболее важными клиническими маркерами являются возраст, тяжесть инсульта, предыдущее применение антикоагулянтов и антиагрегантов, гипокоагуляция, артериальная гипертензия, развитие инсульта до реперфузии. К биохимическим прогностическим факторам относятся уровни ММР-9, фибронектина, TAFI, PAI-1 и других маркеров. Нейровизуализационные маркеры: ранняя реперфузия на МРТ, маркеры ишемии, объем ишемического ядра, симптомы гиперденсивности артерии, количество остаточных лакунарных ишемических ядер, высокая проницаемость ГЭБ, о чем свидетельствуют результаты перфузионной МРТ в режиме PS (площадь поверхности проницаемости). Изучение механизма СГТ и поиск ее маркеров, а также методов предотвращения СГТ являются актуальными задачами для неврологов. Снижение частоты возникновения ГТ не только может помочь уменьшению неблагоприятных исходов после применения рТАП, но также способно повлиять

на возможности реабилитации у пациентов. В этой области были отмечены широкие возможности фармакологической профилактики ГТ в случае применения препаратов с мультимодальным механизмом действия, влияющим на патологические звенья при ГТ.

Проф. Хасанова констатировала, что основной вопрос, касающийся геморрагической трансформации (ГТ) после инсульта, заключается в том, можно ли снизить частоту ее возникновения с помощью мультимодальных препаратов, таких как Церебролизин. Она кратко рассмотрела виды реперфузионной терапии и соответствующие ключевые критерии выбора. В большинстве случаев ГТ — это результат реперфузионного повреждения, наиболее важными причинными факторами которого являются время реперфузии, скорость реперфузии, определенные предпосылки, а также сама по себе неуспешная реперфузия. Основным фактором на клеточном уровне является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Очень важно знать прогностические факторы ГТ, к которым относятся клинические, биохимические, генетические и визуализационные факторы. В процессе принятия решения помогают разнообразные прогностические шкалы, и проф. Хасанова с сотрудниками разработали свою собственную шкалу (индекс геморрагической трансформации, HTI Score), которая основывается на результатах, недавно опубликованных в журнале BMC «Neurology» (рис. 1).

Комплексный балл для прогнозирования ГТ

- **Шкала NAT** (кровозлияние после тромболизиса) (оценка по шкале NIHSS, уровень глюкозы, ранние признаки ишемии, сахарный диабет)
- **Многоцентровое обследование при инсульте** (возраст, оценка по шкале NIHSS, уровень глюкозы, количество тромбоцитов)
- **Шкала SITS-SICH** (возраст, оценка по шкале NIHSS, уровень глюкозы, систолическое АД, артериальная гипертензия в анамнезе, масса тела, время до тромболизиса, антиагреганты)
- **Шкала SEDAN** (оценка по шкале NIHSS, уровень глюкозы, ранние признаки ишемии, симптом гиперденсивной СМА)
- **Шкала GRASPS** (возраст, оценка по шкале NIHSS, уровень глюкозы, систолическое АД, пол, монголоидная раса)
- **Индекс SPAN-100** (возраст, оценка по шкале NIHSS)
- **Шкала iScore** (возраст, оценка по шкале NIHSS, уровень глюкозы, пол, подтип инсульта, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, курение, злокачественная опухоль в анамнезе, диализ, инвалидизация перед инсультом)
- **Шкала DRAGON** (возраст, оценка по шкале NIHSS, уровень глюкозы, симптом гиперденсивной СМА, время, оценка по МШР)

Балл индекса геморрагической трансформации (783 пациента с окклюзией МСА)

Показатель	Полученные баллы
Оценка по шкале NIHSS:	
0–11	0
12–17	1
18–23	2
> 23	3
Оценка по шкале ASPECTS:	
10–7	0
6–5	1
4–3	2
2–0	3
Симптом гиперденсивной СМА:	
Да	1
Фибрилляция предсердий на ЭКГ:	
Да	1
Балл	Прогнозируемая вероятность ГТ* (95% ДИ)

Kalinin M.N., Khasanova D.R., Ibatullin M.M. The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke // BMC Neurology. 2017; 17: 177

Рисунок 1. Комплексный балл для прогнозирования ГТ и балл индекса геморрагической трансформации, разработанного проф. Хасановой с соавт. (2017)

Примечание: * — в течение 2 недель после развития инсульта в бассейне СМА вне зависимости от в/в введения рТАП.

Затем проф. Хасанова перешла к презентации двух типичных случаев, наблюдавшихся в ее больнице, с симптоматическими и бессимптомными геморрагическими трансформациями. В первом случае после неуспешного тромболизиса проводилась реканализация с использованием устройства Solitaire, что привело к реперфузии и бессимптомной ГТ. Во втором случае очень поздний тромболизис (280 мин) привел к реканализации, но также и к обширной симптоматической ГТ. Применение антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий является еще одним важным фактором, который в клинической практике необходимо рассматривать как визуализационный прогностический фактор. Мультимодальная оценка включает 4 «П»: паренхима, протоки (кровеносные сосуды), пенумбра и проницаемость ГЭБ. Недавнее исследование, проведенное австралийскими учеными,

также предоставило дополнительную информацию о дозе ТАП, которую можно использовать во время дискуссии о прогнозировании ГТ. Они обнаружили, что более высокие дозы коррелируют с увеличением частоты ГТ, и поэтому с повышением точности прогнозирования ГТ мы теперь, возможно, сможем применять более низкую дозу ТАП у пациентов с повышенным риском. Проф. Хасанова коснулась фармакологических стратегий применения Церебролизина, упомянув исследование Lang с соавт. (2012), в рамках которого Церебролизин ускорял восстановительные процессы у пациентов, получавших лечение рТАП, без увеличения частоты возникновения ГТ.

Проф. Хасанова отметила, что положительное влияние Церебролизина на целостность ГЭБ, а также его свойства, способствующие пластичности, могут вносить свой вклад в возможности реабилитации.

Пилотное исследование с набором на конкурсной основе в период после реканализации у пациентов с ишемическим инсультом, получивших рТАП с применением препаратов, обладающих нейропротективным и метаболическим действием, или без такового

Критерии включения: пациенты с ишемическим инсультом (ИИ) в бассейне сонной артерии, получившие реперфузионную терапию с подтвержденной реканализацией закупоренного сосуда (N = 23)

1-я группа — комбинированная терапия: в/в рТАП (0,9 мг/кг актилизе) + Церебролизин (20,0 мл) (непосредственно после рТАП и в последующие 5 дней)

2-я группа — только ТАП: в/в рТАП (0,9 мг/кг актилизе) без применения какого-либо лекарственного препарата с нейропротективными свойствами

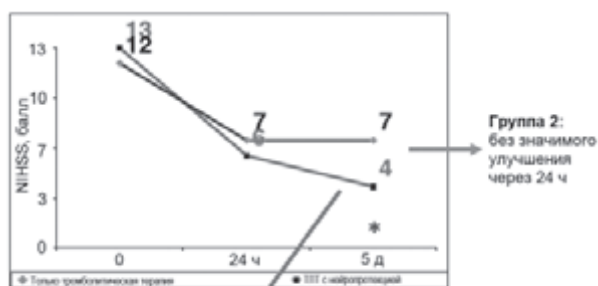
Защитные свойства Церебролизина в отношении реперфузионного повреждения вследствие в/в введения ТАП (2012–2017 гг. — ретроспективные данные)

Критерии включения: пациенты с ишемическим инсультом (ИИ) в бассейне сонной артерии, получившие реперфузионную терапию без учета факта реканализации (N = 57)

1-я группа (n = 41): в/в ТАП (0,9 мг/кг актилизе) + MgSO₄ 25% (20,0 мл)* + Церебролизин (20,0 мл) (одновременно с процедурой введения ТАП)

2-я группа (n = 16): в/в ТАП (0,9 мг/кг актилизе) + MgSO₄ 25% (20,0 мл)* (одновременно с процедурой введения ТАП)

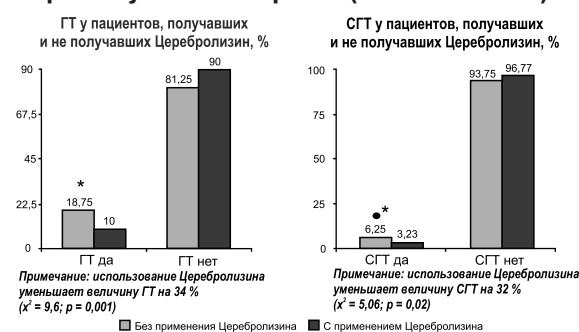
Оценка по шкале NIHSS (средняя) после применения ТАП у пациентов с ранним поддерживающим лечением Церебролизин и без такового



Группа 1: динамика оценки по шкале NIHSS в день 5 была лучше в группе комбинированной терапии (ТАП + Церебролизин): 7 ± 2,9 балла через 24 часа и 9 ± 3,5 балла ко дню 5 (p < 0,05; критерий Уилкоксона и критерий Манна — Уитни)

Д.Р. Хасанова, М.В. Сайхунов, Т.В. Демин, 2008. Материалы 1-го Национального конгресса кардионеврологов

Частота развития ГТ и СГТ при в/в введении ТАП как в случае одновременного применения Церебролизина (20 мл), так и без него пары «случай — контроль» (N = 16 + N = 16)



Примечание: использование Церебролизина уменьшает величину ГТ на 34% (χ² = 9,6; p = 0,001)

Примечание: использование Церебролизина уменьшает величину СГТ на 32% (χ² = 5,06; p = 0,02)

Д.Р. Хасанова, М.В. Сайхунов, Т.В. Демин, 2017, не опубликовано

Рисунок 2. Пилотные исследования, в которых изучалось применение Церебролизина в качестве дополнительной терапии при реперфузии у пациентов с ишемическим инсультом

Примечания: * — MgSO₄ для легкого контроля АД в соответствии с российскими стандартами; в/в ТАП — внутривенный тромболизис в/в рТАП — внутривенный тромболизис; в/а рТАП — внутриартериальный медикаментозный тромболизис; ГТ — геморрагическая трансформация; СГТ — симптоматическая геморрагическая трансформация.

В конце проф. Хасанова сообщила о двух пилотных исследованиях, которые проводились в ее центре (рис. 2). В первом исследовании пациенты с ишемическим инсультом в бассейне сонной артерии после успешной реканализации с помощью рТАП получали мультимодальную терапию с применением Церебролизина (непосредственно после рТАП) или не получали дополнительную терапию. Группа Церебролизина продемонстрировала превосходные успехи, выраженные в изменении оценки по шкале NIHSS в сторону улучшения, со значительно более выраженным уменьшением нарушения функций. Во втором исследовании ученые изучали защитные эффекты **Церебролизина в слу-**

чае его совместного применения с рТАП. Лечение Церебролизином привело к снижению частоты возникновения симптоматической геморрагической трансформации (СГТ) на 32 % и в целом способствовало очень сильно выраженному улучшению результатов визуализации.

В заключение проф. Хасанова отметила, что у пациентов с установленными факторами риска ГТ необходимо рассматривать применение более низких доз рТАП. Необходимо также комбинировать применение рТАП с такими фармакологическими средствами, как Церебролизин, который потенциально может снижать частоту возникновения ГТ, а также способствовать реабилитации после инсульта.

Milan Vosko

Clinic of Neurology 2, Kepler University Clinic, Linz, Austria

Применение Церебролизина при ишемическом инсульте: клинический обзор с акцентом на исследование Cerelyse

Основные цели при лечении острого инсульта — ранняя реканализация, защита головного мозга и нейровосстановление. Быстрое распознавание симптомов инсульта, немедленное применение системного тромболизиса в пределах 4,5 часа, быстрое проведение механической тромбэктомии у отдельных пациентов, а также выявление и профилактика осложнений гарантируют лучшие исходы у пациентов с инсультом. Существует много клинических и экспериментальных данных, демонстрирующих нейропротективный и нейровосстановительный эффект Церебролизина. В исследовании CASTA применение Церебролизина изучалось в масштабном двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном клиническом исследовании у 1070 пациентов с острым ишемическим инсультом. Стратификация по степени тяжести продемонстрировала тенденцию в пользу Церебролизина у пациентов с баллом по шкале NIHSS > 12. Существенное благоприятное влияние Церебролизина на функциональный статус и общий исход при ранней реабилитации у пациентов с инсультом, а также безопасность по сравнению с плацебо были также продемонстрированы в исследовании CARS. Было обнаружено, что применение комбинации Церебролизина с тромболизисом (исследование CERELYSE, Lang с соавт., 2013) у пациентов, получавших лечение Церебролизином, приводило к более раннему восстановлению согласно оценке по шкале NIHSS по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Хотя данное различие не сохранялось через 3 месяца последующего наблюдения, существует мнение, что более раннее восстановление таких пациентов может быть эффективным для ранней мобилизации. Лучший ранний исход, продемонстрированный в исследовании Cerelyse, может способствовать переводу пациентов в реабилитационные центры и

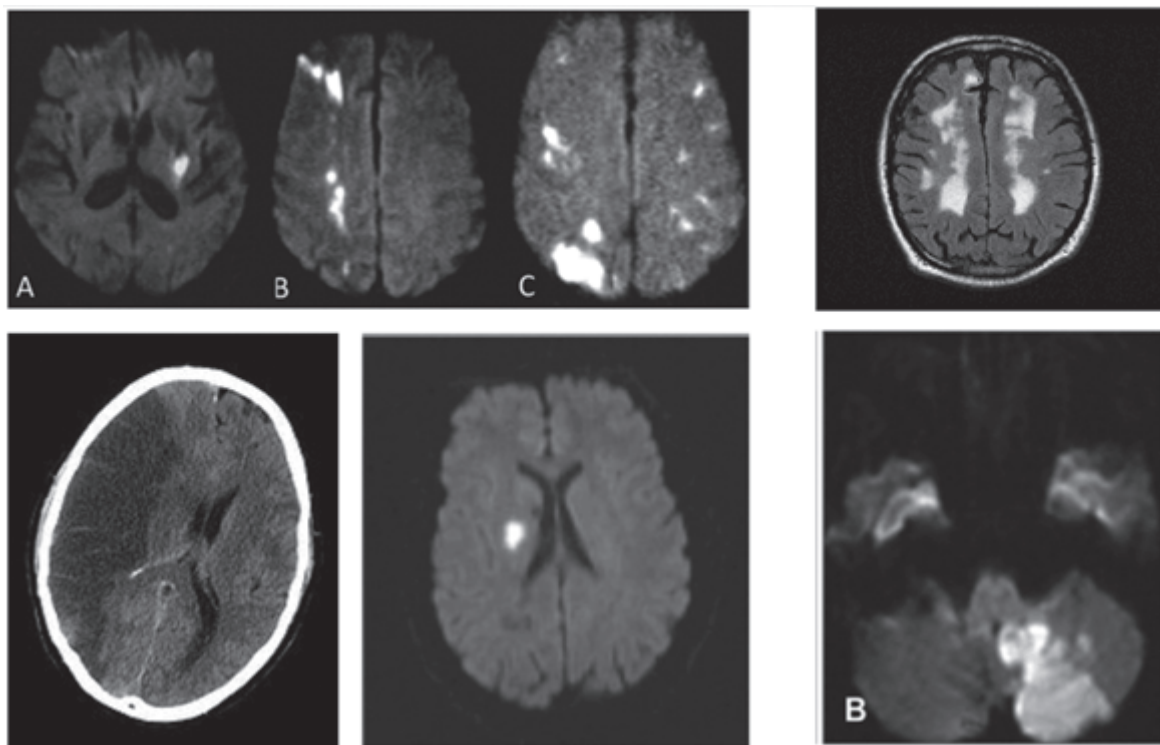
оптимизации последующей реабилитационной терапии.

Доктор Vosko поделился с аудиторией своим опытом лечения острого инсульта, а также опытом внедрения мультимодальной терапии Церебролизином. Он начал с демонстрации данных визуализации головного мозга и объяснения гетерогенности, присущей ишемическому инульту. Данная гетерогенность объясняет, почему в центре доктора Vosko, несмотря на высокую (30 %) частоту тромболизиса, большинство пациентов не могут получить пользу от современной реканализационной терапии. Добавление тромбэктомии к стандартному лечению в остром периоде не изменяет эту общую картину, и все еще существует потребность в дальнейшей разработке поддерживающей, дополнительной терапии (рис. 1).

Хорошо известно, что ишемический каскад приводит к повреждению эндотелиальных, нейрональных и глиальных клеток и потере коллагена типа IV, что является признаком поражения, проявляющимся в кровеносных сосудах через несколько часов после ишемии (рис. 1). Таким образом, чем быстрее пациенту будет проведена реканализация, тем лучше исход.

При лечении острого инсульта необходимо учитывать всю сосудистую единицу, состоящую из нейронов, астроцитов, глиальных клеток и кровеносных сосудов. Учитывая возрастающее количество свидетельств того, что Церебролизин потенциально может способствовать уменьшению геморрагической трансформации, важно рассмотреть возможность его наиболее раннего применения в фазе лечения в остром периоде. Другая причина состоит в том, что восстановление головного мозга начинается одновременно с проведением терапии в остром периоде.

Только один вид терапии?



Ишемический каскад

Kepler
Universitäts
Klinikum

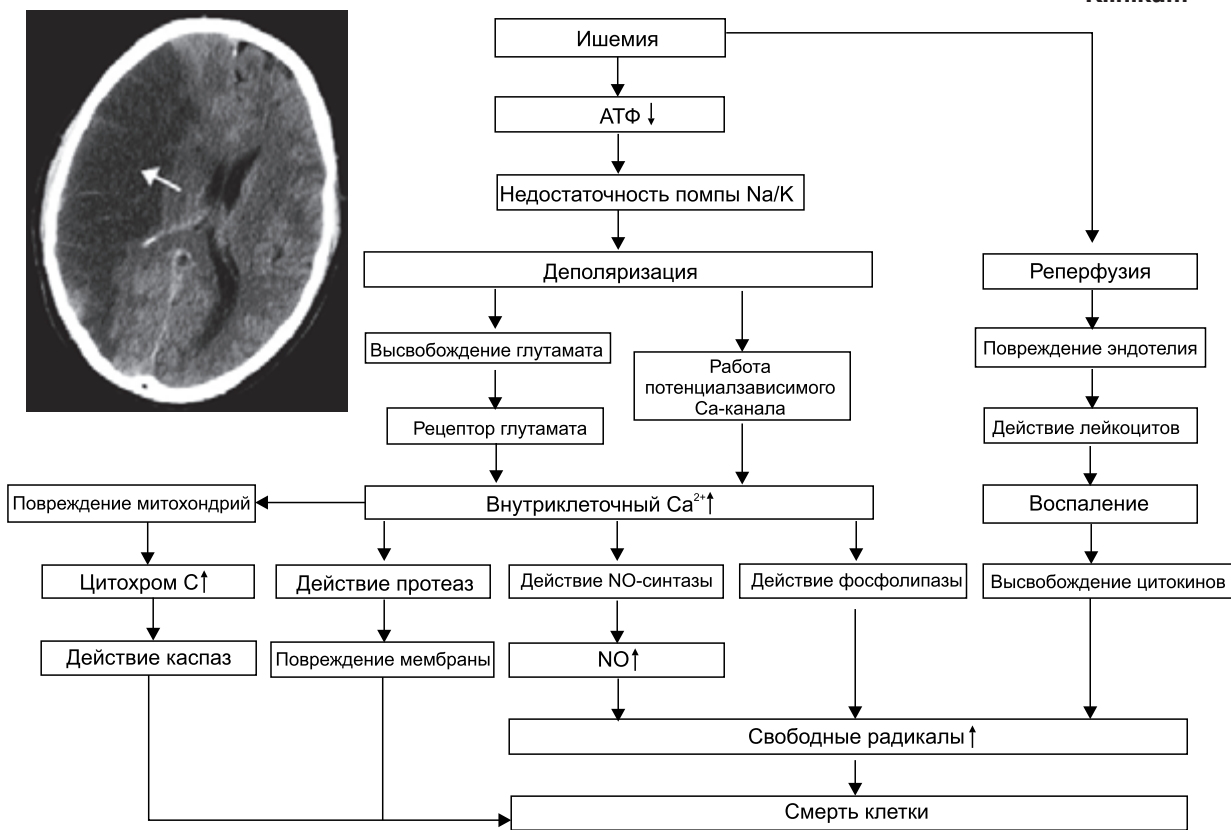


Рисунок 1. Гетерогенность острого ишемического инсульта и каскад ишемического повреждения

Доктор Vosko кратко рассмотрел механизм действия Церебролизина, подчеркнув его способность уменьшать апоптоз, а также улучшать нейронную пластичность, нейрогенез и созревание клеток-предшественниц. Это включает активацию метаболических путей, опосредованных белком Sonic Hedgehog (Shh) и нейротрофическими факторами (НТФ). Доктор Vosko сказал, что в настоящее время это один из наиболее изученных в этом отношении препаратов. Он рассмотрел доступные клинические данные, чтобы проиллюстрировать, как научные данные по Церебролизину можно использовать в клинической практике.

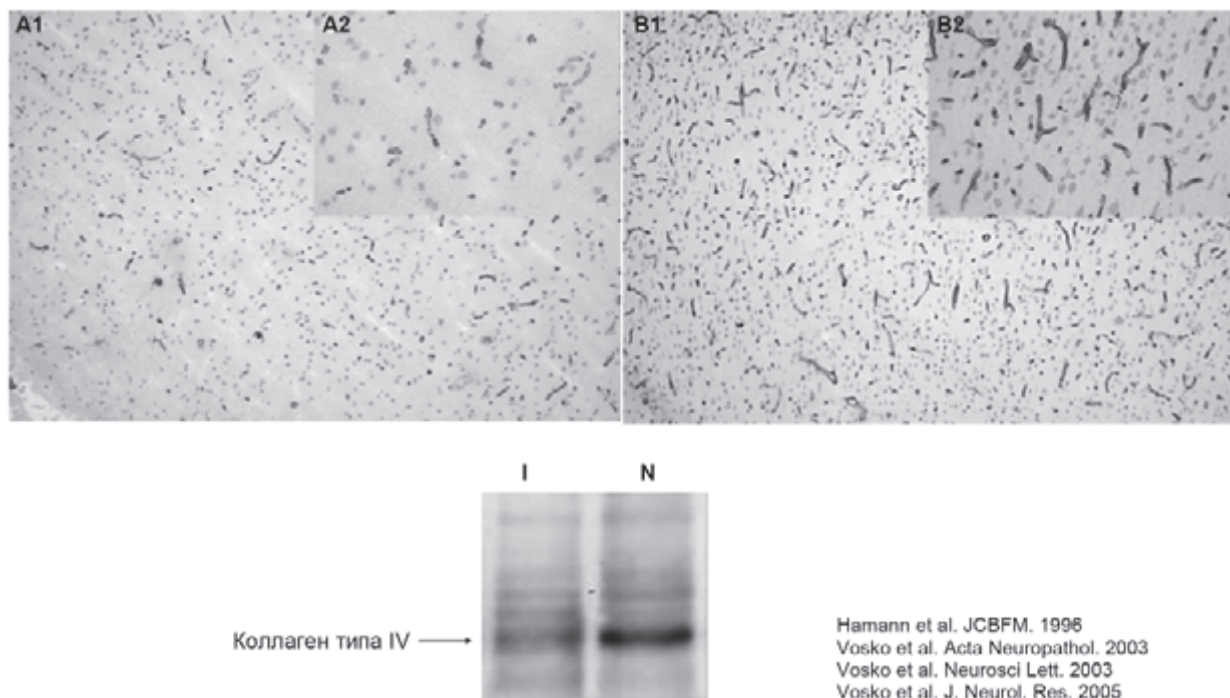
Одно из первых хорошо спланированных исследований проводилось проф. Ladurner (Ladurner с соавт., 2005); в нем участвовали 146 пациентов. 50 мл Церебролизина вводили ежедневно в течение 21 дня, что привело к значительному улучшению двигательных функций, повседневной деятельности и когнитивных функций. Не было никаких проблем с безопасностью и переносимостью. В масштабном исследовании CASTA (Heiss с соавт., 2012) не было достигнуто критериев эффективности для первичной конечной точки. Однако исследуемая выборка участников имела только легкие поражения со средним баллом по шкале NIHSS = 9 на момент включения в исследование, что привело к влиянию эффекта «терапевтического потолка» при терапии. Пациенты с легким инсультом часто быстро вы-

здравливают самостоятельно, и такое спонтанное выздоровление маскирует фармакологический эффект препарата. Предварительно запланированный анализ подгрупп пациентов, страдавших от инсульта большей степени тяжести (балл по шкале NIHSS ≥ 12), подтвердил такое объяснение, продемонстрировав значимые различия между группой плацебо и группой Церебролизина.

Затем доктор Vosko перешел к основной теме своей лекции — исследованию CERELYSE (Lang с соавт., 2013), в котором он активно участвовал в качестве одного из исследователей (рис. 2).

Это было исследование, в котором изучалось использование комбинации Церебролизина в суточной дозе 30 мл в течение 10 дней в качестве дополнения к терапии рТАП. Исследование было организовано проф. Lang из Вены. В нем участвовали 119 пациентов, и через несколько недель после лечения отмечались значимые различия в оценках по шкале NIHSS и мШР в пользу группы Церебролизина. Однако в день 90 различия во всей исследуемой выборке больше не были значимыми. Доктор Vosko предположил, что одним из разумных объяснений может быть тот факт, что пациенты попадали в очень гетерогенные условия после выписки, что препятствовало надлежащему мониторингу долгосрочных эффектов лечения. Чтобы лучше изучить и понять эти результаты, был проведен анализ по подгруппам. Аналогично исследованию

Потеря коллагена типа IV после ишемии



Окончание рис. 1

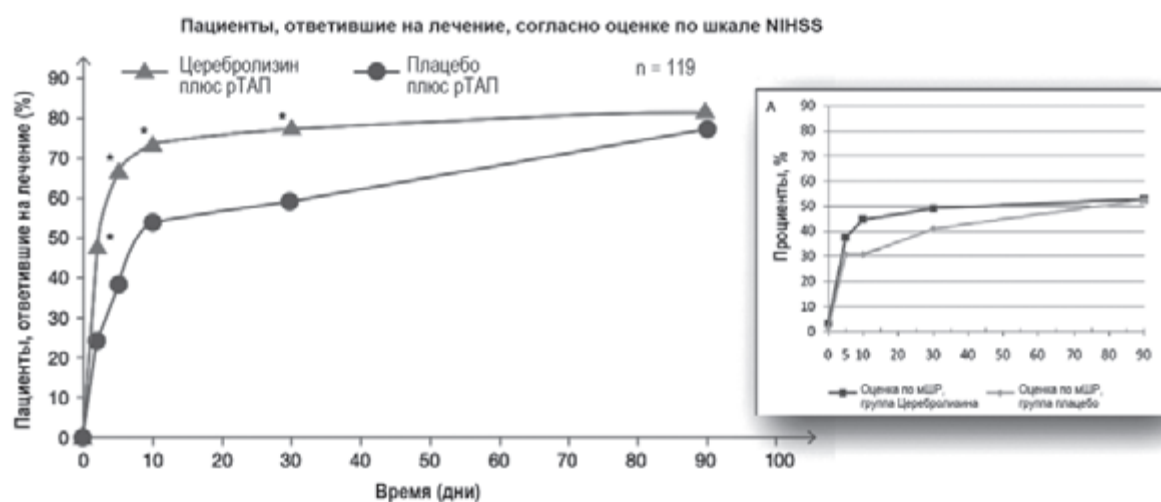
Острый инсульт

Проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование безопасности и эффективности комбинированного лечения альтеплазой (рТАП) и Церебролизином при остром ишемическом полушарном инсульте

Wilfried Lang¹, Christian H. Stadler², Zdravka Poljakovic³, David Fleet⁴, and the Lyse Study Group⁵

Опубликовано	International Journal of Stroke, 2013 г.
Главный исследователь	Wilfried Lang — исследовательская группа Lyse
Рандомизированные пациенты	Всего: 119 Церебролизин: 60 плацебо: 59
Доза и продолжительность	ЦБЛ 30 мл + рТАП в течение 10 дней по сравнению с плацебо + рТАП
Продолжительность исследования	Начало лечения через 1 ч после введения рТАП. Анализ первичной конечной точки в день 90
Показатель эффективности	Оценка нарушения неврологических функций по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), оценка степени инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (мШР)

Анализ ответа пациентов на лечение, оценка по мШР и шкале NIHSS



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

Анализ подгрупп

Различия в улучшении состояния пациентов (шкала NIHSS 5–20)

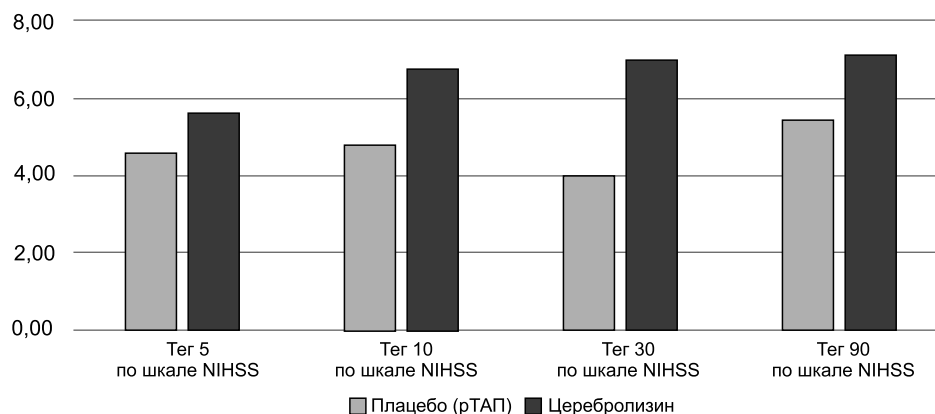


Рисунок 2. Исследование CERELYSE — применение комбинации рТАП и Церебролизина

Примечание: * — $p < 0,05$.

CASTA подгруппа пациентов с наибольшей степенью тяжести инсульта получала пользу от применения комбинации Церебролизина и рТАП также и в день 90. Кроме того, различия в улучшении состояния для данной подгруппы оставались значимыми в течение всего периода наблюдения. Еще один вывод, помимо необходимости включения пациентов с более тяжелым инсультом, предполагает необходимость увеличения в будущих исследованиях продолжительности лечения и дозы Церебролизина. Доктор Vosko также подчеркнул, что руководство по лечению инсульта Американской кардиологической ассоциации/Американской ассоциации по лечению инсульта (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) включает применение Церебролизина, и ссылается на ре-

комендации уровня IIb. Доктор Vosko подчеркнул необходимость получения новых данных и представил исследование CREGS-S, набор в которое закончился в январе 2017 г., а результаты ожидаются в 2018 г.

Подводя итоги своей лекции, доктор Vosko рекомендовал аудитории начинать проведение терапии, содействующей нейропротекции и нейровосстановлению, уже в очень ранний период острой фазы. Потребность в мультимодальной терапии очевидна, и поддержка клиницистов в сборе дополнительных данных с помощью реестра CREGS-S остается первоочередной задачей в изучении Церебролизина.

*Продолжение
в следующем номере ■*