


Церебролізин®

МУЛЬТИМОДАЛЬНИЙ НЕЙРОТРОФІЧНИЙ ПРЕПАРАТ

- ✧ Ургентна нейропротекція
- ✧ Розширена нейрорегенерація



**Клінічне застосування
при інсульті**



Церебролізин® (CEREBROLYSIN®)

Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізину (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Покази до застосування:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, зокрема хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стани після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипокази:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції у зв'язку з терапією препаратом Церебролізин® відмічаються рідко (>1/10000 – <1/1000) або мають місце поодинокі випадки (<1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, біль голови, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє покращенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: №UA/9989/01/01 від 18.03.2014.

З М І С Т

ОРГАНІЗАЦІЯ ДОПОМОГИ ПРИ ГОСТРОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ	4
СУПУТНЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПРИ ІНСУЛЬТІ	6
НЕЙРОТРОФІЧНИЙ І «SONIC HEDGEHOG» ШЛЯХИ СИГНАЛІЗАЦІЇ ЯК ТЕРАПЕВТИЧНІ МІШЕНІ В ЛІКУВАННІ ІНСУЛЬТУ	7
МЕХАНІЗМ ДІЇ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ	9
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ	11
ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ	17
ЛІТЕРАТУРА	19

ОРГАНІЗАЦІЯ ДОПОМОГИ ПРИ ГОСТРОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Основними завданнями терапії інсульту є зменшення інвалідизації та смертності серед постраждалих. Це досягається швидким відновленням кровообігу в ішемізованому мозку (реперфузія), запобіганням поширенню пошкоджень (нейропротекція), профілактикою рецидивування інсульту та його вторинних ускладнень.

¹ До трьох основних елементів сучасного стандарту допомоги при гострому інсульті відносять організований процес лікування, реперфузію та ранню мобілізацію (рис. 1). Окрім цього, з'являються нові перспективні лікарські засоби, які здатні ще більше покращувати клінічні результати у пацієнтів з інсультом. Подібна супутня мультимодальна терапія дозволяє одночасно регулювати апоптотичні процеси і стимулювати самовідновлення мозку після інсульту.

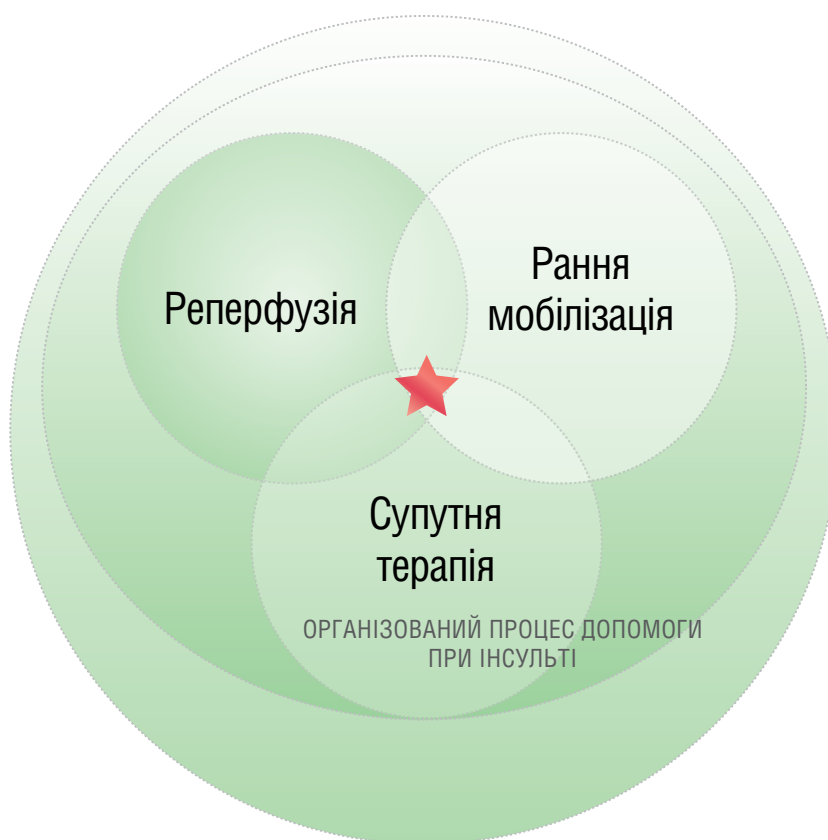


Рис. 1. Організація допомоги при гострому ішемічному інсульті

Організація допомоги при інсульті

Вже доведено, що формування інсультних блоків (інсультних відділень) дозволяє успішно задовольняти більшу частину терапевтичних потреб пацієнтів з інсультом в гострому та подальшому періодах.

² Згідно сучасних поглядів, «пацієнти з інсультом, які отримують організовану стаціонарну допомогу в інсультних блоках (інсультних відділеннях), з більшою ймовірністю виживають, не потребують сторонньої допомоги і живуть вдома не менше 1 року після інсульту. Ці переваги були найбільш виражені в блоках, розташованих в окремій палаті. Не було відзначено систематичного збільшення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі».

Реперфузія

¹ Було показано, що реперфузійна терапія (рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (rtPA), інструментальні втручання) є корисною та ефективною за умови якомога більш раннього застосування. Реперфузія забезпечує більш прискорену та повноцінну функціональну реабілітацію пацієнта. Однак слід зазначити, що цей підхід вимагає «ретельного налаштування», якщо ми хочемо досягти кращих клінічних результатів і допомогти більшій кількості пацієнтів з інсультом. Для досягнення перелічених цілей можна комбінувати реперфузійну терапію з фармакологічними засобами, які потенційно підвищують ефективність, безпеку та широту її терапевтичного часового вікна.

Рання мобілізація (РМ)

^{1,3} Сучасні дані свідчать про те, що РМ знижує ризик розвитку серйозних ускладнень і покращує функціональні наслідки та довгострокові результати у пацієнтів з інсультом в тому випадку, якщо її починають протягом вузького часового вікна – 4 год від початку інсульту. РМ рекомендується в міжнародних настановах і є безпечною для більшості пацієнтів з інсультом.



СУПУТНЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПРИ ІНСУЛЬТІ

⁴ Результати лікування в інсультних блоках свідчать про те, що сучасна базова терапія повинна бути одночасно націлена на різні патологічні механізми інсульту (мультимодальний підхід). Мультимодальні властивості найбільш ефективних засобів супутньої терапії здатні підтримувати природні нейрозахисні та нейровідновлювальні процеси, які активізуються невдовзі після розвитку інсульту.

Бажані властивості супутньої мультимодальної терапії

- Захист клітин мозку від вторинних ушкоджень і смерті
- Специфічний механізм дії
- Безпека при використанні
- Стимуляція/посилення природних процесів відновлення

Значення для клінічної практики

- На даний час єдиною ефективною нейропротективною стратегією продовжує бути реперфузія (в основному, тромболізіс). Ефективна супутня терапія повинна сприяти посиленню ефектів реперфузії різними шляхами: збільшувати кількість респондерів (тобто осіб, чутливих до тромболітичної терапії), підвищувати безпеку процедури, розширювати часове вікно для введення альтеплази, знижувати частоту тяжких ускладнень, покращувати довгострокові функціональні наслідки.
- Процес реабілітації потрібно починати якомога раніше, включаючи ранню і дуже ранню мобілізацію пацієнтів, оскільки це знижує частоту серйозних ускладнень, покращує результати лікування та якість життя пацієнтів. Ефективна супутня терапія посилює реабілітацію хворих, сприяючи, перш за все, більш ранній мобілізації та прискореному зменшенню неврологічного дефіциту. Це, в свою чергу, впливає на зниження летальності та інвалідизації, скорочує витрати на госпіталізацію, покращує результати реабілітації та якість життя хворого.

СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ НЕЙРОТРОФІЧНИХ ФАКТОРІВ (НТФ) І ГЕНА «SONIC HEDGEHOG» (Shh) ЯК ТЕРАПЕВТИЧНІ МІШЕНІ В ЛІКУВАННІ ІНСУЛЬТУ

Нейротрофічні фактори є важливими регуляторними молекулами в рамках нервової системи. Основними фізіологічними функціями НТФ є:

- регуляція процесів, які становлять основу розвитку ЦНС
- збереження належного фенотипу зрілої нервової тканини і регуляція процесів пластичності
- регуляція ендогенних механізмів захисту ураженої/пошкодженої нервової тканини



Рис. 2. Функції НТФ у нервовій тканині

Shh-сигналінг відповідає за запуск диференціюючих механізмів відновлення нервової тканини після пошкодження

Його основна функція – стимуляція генної експресії, яка лежить в основі відновлення нервової тканини

3.4.5 Засоби, що можуть модулювати НТФ та Shh-сигналінг, вважаються сьогодні терапевтичними мішенями у розвитку нових видів комбінованої терапії при неврологічних порушеннях

Комплекс генів Gli – транскрипційні фактори, які активуються за сигнальним шляхом гена Shh і відповідають за експресію диференційних генів, що лежить в основі природних відновних процесів

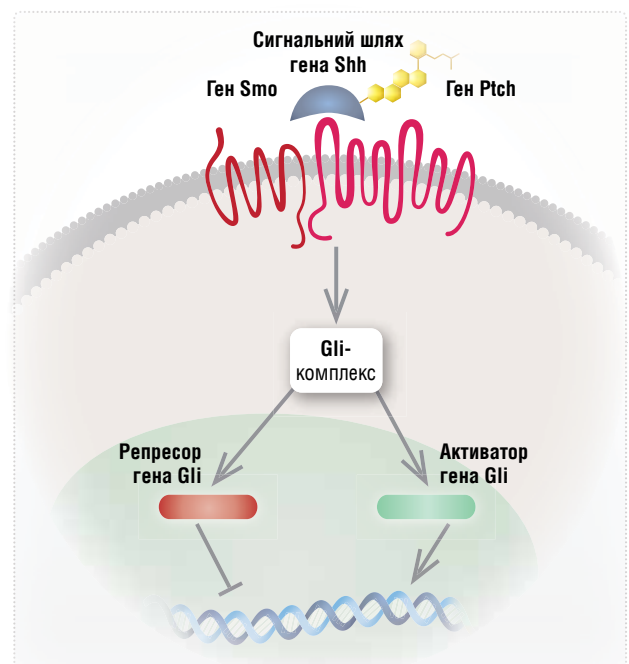


Рис. 3. Шлях сигнальної трансдукції гена Shh

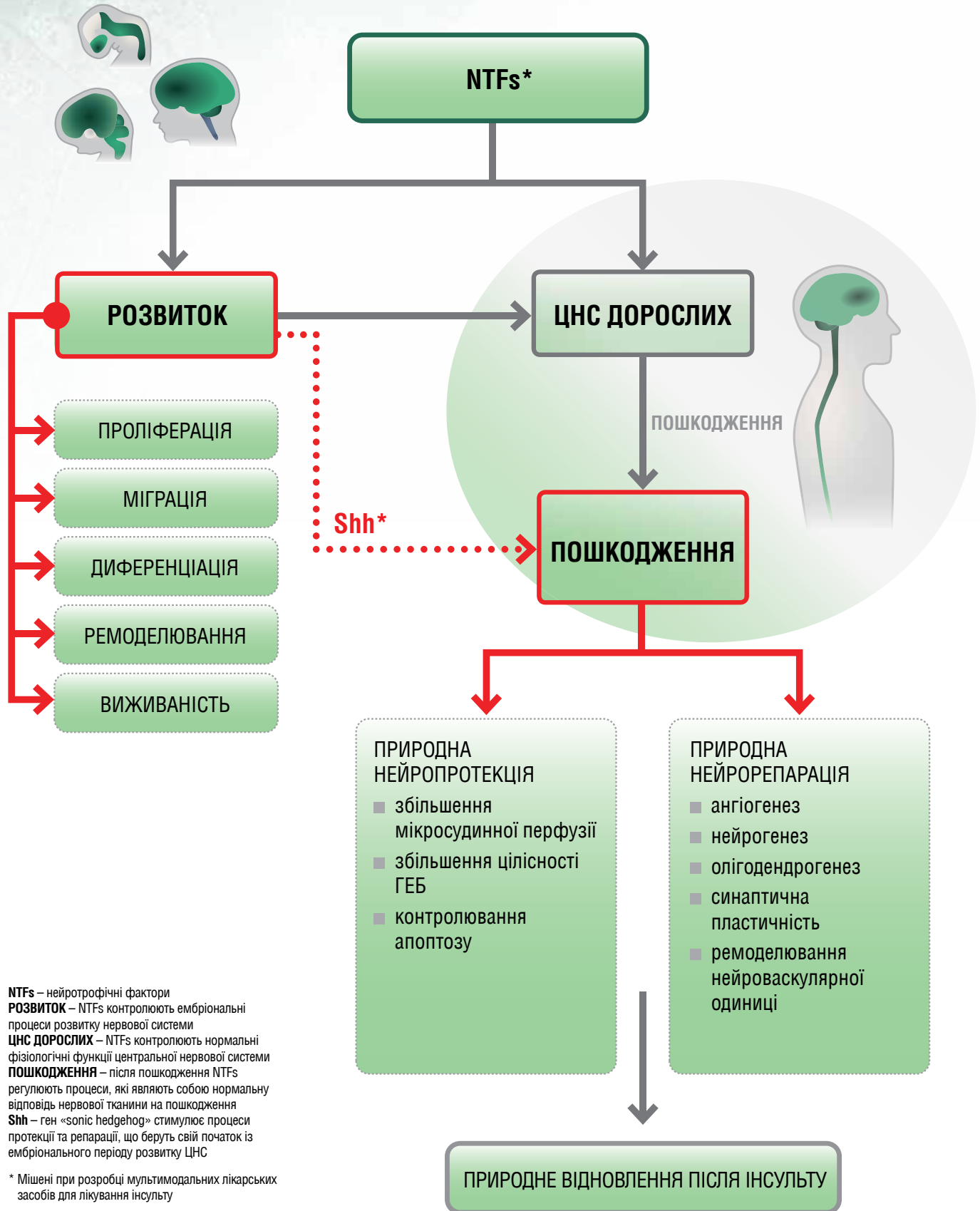


Рис. 4. Нейротрофічний і «sonic hedgehog» шляхи сигналізації є мішенями при розробці нових мультимодальних лікарських засобів, що застосовуються для лікування інсульту

МЕХАНІЗМ ДІЇ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ

Церебралізин® імітує дію природних нейротрофічних факторів

Церебралізин® є нейропептидним препаратом, що діє подібно до нейротрофічних факторів; в ньому містяться кілька фрагментів нейротрофічних факторів, які імітують дію непошкоджених НТФ і активують нейротрофічні сигнальні шляхи.

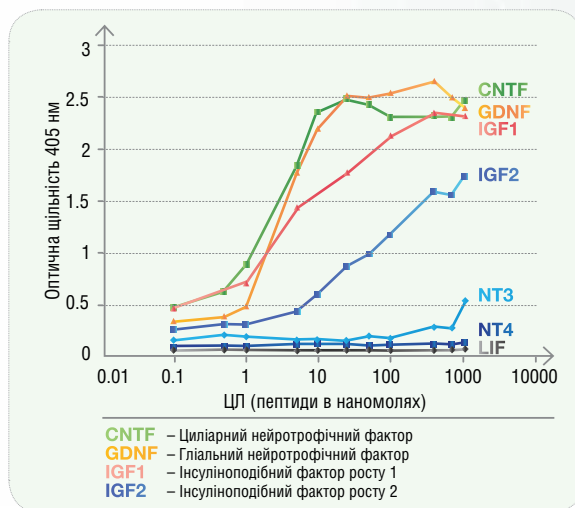


Рис. 5. Фрагменти НТФ, виявлені в Церебралізині

Церебралізин® стимулює ендогенне вироблення важливих нейротрофічних факторів

Стимулюючи нейротрофічні сигнальні шляхи, Церебралізин® посилює природну захисну реакцію нервової тканини на пошкодження, що включає в себе збільшення синтезу НТФ^{7,8,9,10}.

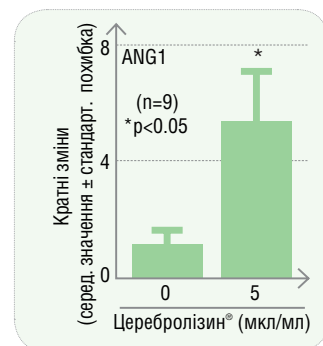
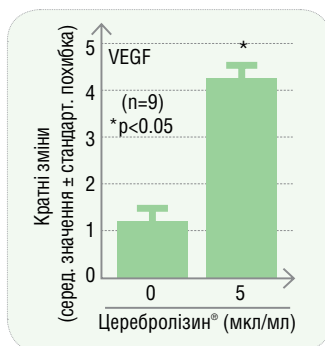


Рис. 6. Церебралізин® підсилює експресію судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і ангіопоетину-1 (ANG-1) в клітинах ендотелію мозку (на графіках показані рівні мРНК в експерименті *in vitro*).

(М. Чопп, неопубліковані дані)

Церебралізин® стимулює сигнальний шлях гена Shh

Стимулювання сигнального шляху гена Shh є ключем до ініціації процесів відновлення після ТПГМ. Церебралізин® активує сигнальний шлях гена Shh, що призводить до посилення природних відновних процесів (рис. 7).

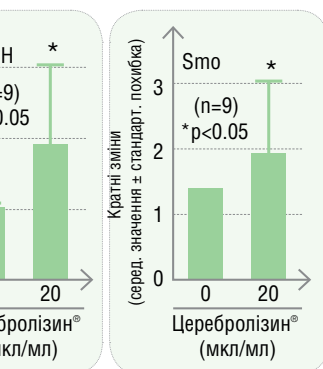
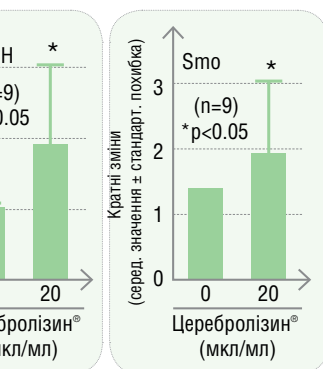
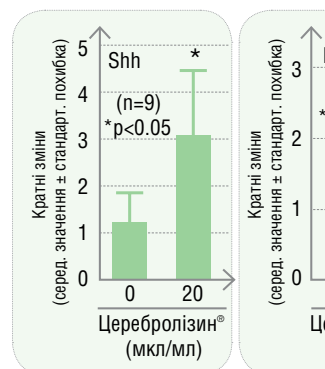


Рис. 7. Церебралізин® стимулює експресію компонентів сигнального шляху Shh в нервових клітинах-попередниках (на графіках показані рівні мРНК в експерименті *in vitro*)

(Жанг і співавт., 2013)

Церебролізин® стимулює відновлення після інсульту

Церебролізин® є нейротрофічним мультимодальним препаратом, який діє через стимулювання сигнальних шляхів нейротрофічних факторів і Shh.^{12,13} Церебролізин® регулює процеси апоптозу і виявляє плейотропні нейропротективні властивості на експериментальних моделях неврологічних порушень. Церебролізин® підсилює природні процеси відновлення та ремоделінгу нейроваскулярної одиниці, що призводить до функціональних покращень.



НТФ – нейротрофічні фактори
ЕМБРІОНАЛЬНИЙ РОЗВИТОК – НТФ управляють функціонуванням процесів внутрішньоутробного розвитку нервової системи
ЦНС дорослих – НТФ управляють нормальними фізіологічними функціями центральної нервової системи
ПОШКОДЖЕННЯ – після пошкодження НТФ регулюють процеси, що становлять природну реакцію нервової тканини на пошкодження
ГЕН Shh – даний ген стимулює процеси захисту та відновлення, які беруть початок в ембріональному періоді розвитку ЦНС.

Рис. 8. Церебролізин® стимулює НТФ-сигналінг і Shh-сигналінг, що веде до прискорення відновлення мозку після пошкодження

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ

Інсульт має два основних наслідки. По-перше, він становить велику небезпеку для життя постраждалих, оскільки сумарний вплив метаболічних, структурних та функціональних порушень часто призводить до серйозних ускладнень і смерті. По-друге, інсульт спричиняє більш тяжку тривалу інвалідизацію порівняно з будь-яким іншим захворюванням. Отже, інсульт може чинити негативний вплив не тільки на осіб, які його переносять, а й на осіб, які доглядають за ними. Нейротрофічна й мультимодальна терапія Церебролізином спрямована на допомогу пацієнтам з перших годин інсульту і на прискорення їх подальшого відновлення.

Церебролізин®

Що може дати Церебролізин® Вашому пацієнту?

- покращує функціональне відновлення
- запобігає розвитку деменції

ГОСТРА ФАЗА

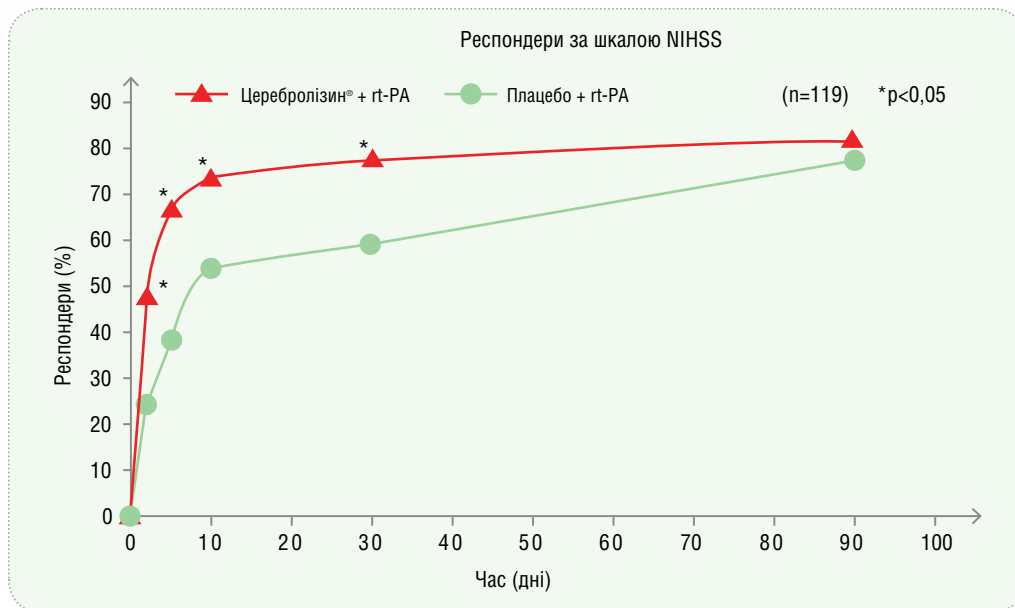
ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ

- знижує вираженість початкового неврологічного дефіциту
- прискорює ранню мобілізацію
- підвищує частоту виживання

Симптоми інсульту є гетерогенними, і пацієнти з одними й тими ж причинами інсульту мають досить різноманітну симптоматику. Основна мета терапії інсульту – безпечно прискорити процес реабілітації та повернути життя пацієнта до майже нормального рівня за допомогою курсового лікування та догляду (якщо необхідно). Мультимодальна терапія Церебролізином в складі комплексної системи інсультної допомоги прискорює та розширює реабілітацію при більш тяжкому ступені інсульту (<12 балів за NIHSS). Подібна терапія здатна «встановити міст» між гострою і відновною фазами лікування і може бути ефективною у більшості пацієнтів з інсультом.

Гостра мультимодальна терапія Церебролізином покращує відновлення після реперфузії

Тромболізіс розглядають як «золотий стандарт» терапії гострого інсульту. Однак доступність та ефективність цієї терапії все ще обмежена багатьма чинниками. Тому дуже важливо спробувати оптимізувати тромболізіс за допомогою ефективної і безпечної супутньої терапії.¹⁶ Дослідження Lang 2012 року було присвячено оцінці ефективності Церебролізину, що вводиться разом з рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (rt-PA). Пацієнти групи, що вивчалась, отримували Церебролізін® в дозі 30 мл/день (інфузію препарату починали через 1 годину після введення rt-PA). В результаті було доведено, що вже через 2 дні після початку лікування Церебролізін® достовірно збільшував число респондерів (оцінка за шкалою NIHSS) у порівнянні з контрольною групою, де було застосовано монотерапію rt-PA (рис. 9).



(Lang і співавт., 2013)

Рис. 9. Оцінка частоти респондерів за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) в комбінованій (Церебролізін® + rt-PA; n = 49) і плацебо (плацебо + rt-PA; n = 51) групах. До аналізу включені пацієнти, які дотримувалися протоколу дослідження (per protocol-популяція).

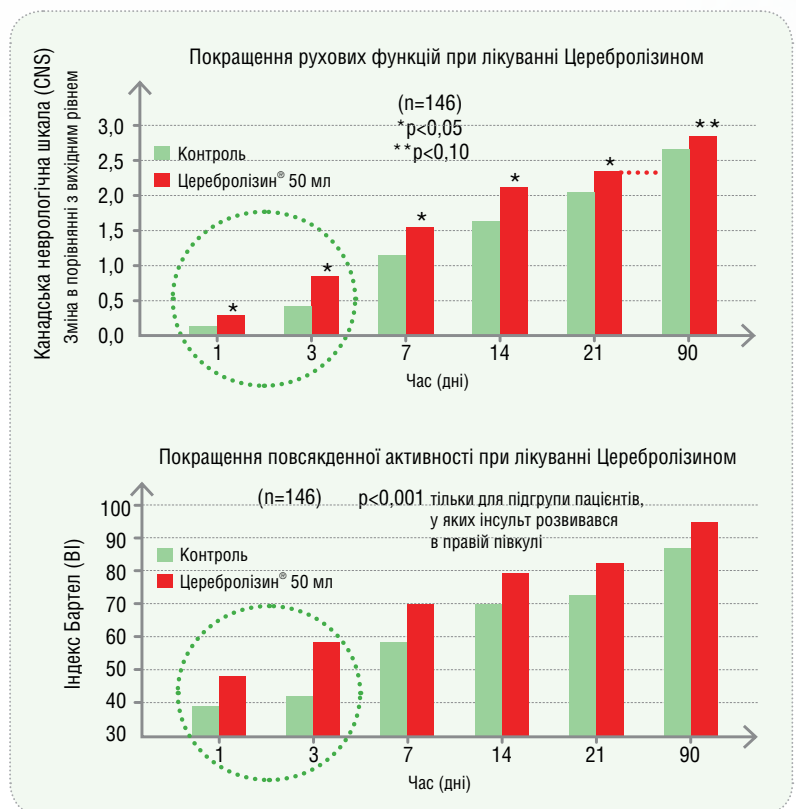
Результати свідчать про те, що супутня терапія Церебролізином дозволяє розширити терапевтичні можливості тромболізісу у пацієнтів. Одна з явних переваг швидкого зменшення неврологічних порушень – прискорення ранньої мобілізації. Це позитивно впливає на тяжкість ускладнень, підвищує виживання після інсульту. Реперфузію, ранню мобілізацію і швидке переведення на індивідуалізовану, пацієнт-орієнтовану реабілітацію легше виконати як частину організованої системи допомоги при інсульті. Отже, ефективність комбінованої терапії Церебролізином і rt-PA залежить від якості організованої системи допомоги при інсульті. Комбінована терапія Церебролізином і rt-PA призводить до більш швидкого і більш повного відновлення і доповнює сучасні стандарти допомоги при інсульті.

Церебролізін® розширює терапевтичні можливості тромболізісу, збільшуючи потенціал функціонального відновлення пацієнтів після інсульту

Гостра мультимодальна терапія Церебролізином покращує ранню реабілітацію після інсульту

¹⁷ Відповідно до настанов АНСРР (Агентство з досліджень і політики в сфері охорони здоров'я), «скринінг на можливість включення до програми реабілітації повинен бути виконаний настільки швидко, наскільки дозволяє неврологічний та медичний стан пацієнта». ¹⁸ В дослідженні Ladurner 2005 року, в якому оцінювали ефективність і безпеку 50 мл Церебролізину (інфузії щодня протягом 21 дня; лікування починали протягом 24 год від початку інсульту), було доведено, що таке лікування прискорювало відновлення рухових функцій, повсякденної активності та когнітивних функцій. Перевага в групі з Церебролізином була найбільш вираженою у перші 3 дні після розвитку інсульту, що створює передумови для більш ранньої мобілізації. Стимуляція раннього відновлення Церебролізином збігається за часом з оптимальним терапевтичним вікном для ранньої мобілізації (рис. 10: колами обведені дані за 1-й і 3-й день). Можливість синергічної взаємодії між фізичною активністю і медикаментозною терапією в період раннього відновлення потребує подальшого дослідження.

Тривале лікування Церебролізином покращує функціональну динаміку пацієнтів під час програми реабілітації. У пацієнтів з інсультом, які отримували Церебролізин®, спостерігається принаймні на 1 тиждень прискорення відновлення рухових функцій, а також відмічається достовірно більш швидке покращення повсякденної активності порівняно з пацієнтами із плацебо-групи. Вони здатні виконувати такі елементи повсякденної активності, як догляд за зовнішністю, купання, одягання і звичайні пересування, з більшою незалежністю від сторонніх осіб. Успішна й рання реабілітація осіб з інсультом дозволяє реінтегрувати їх у суспільство. Таким чином, наведені дані свідчать про те, що лікування Церебролізином сприяє успішному виконанню реабілітаційної програми.



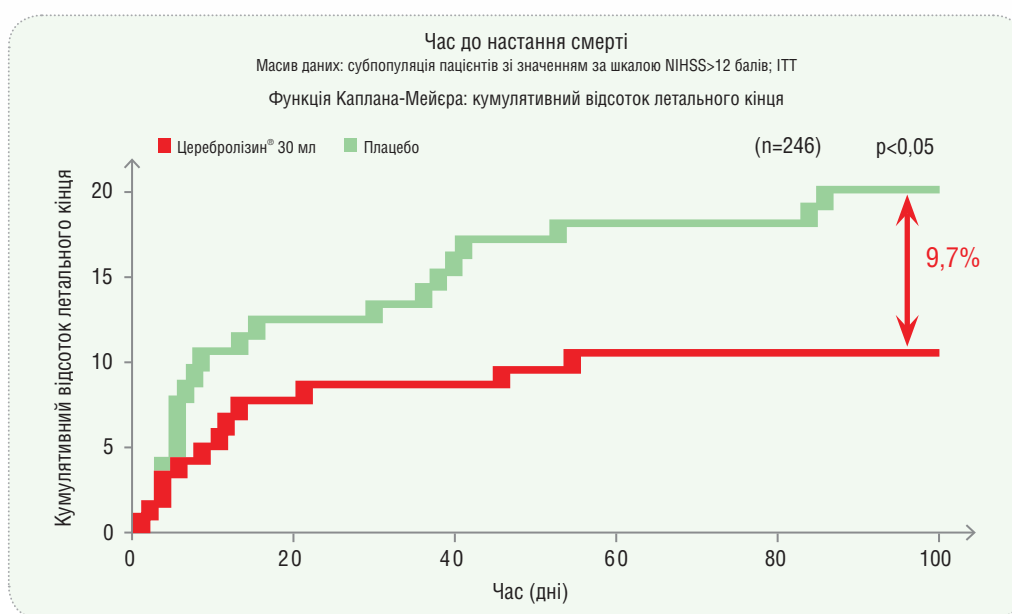
(Ladurner і співавт., 2005)

Рис. 10. Церебролізин® покращує рухові функції та повсякденну активність. Даний патерн раннього відновлення полегшує ранню мобілізацію та прискорює перехід до фази реабілітації. На малюнку період лікування – до 21-го дня, період спостереження – до 90-го дня.

**Пацієнти, які лікуються Церебролізином,
здатні раніше починати реабілітаційні програми
і виконувати їх більш якісно**

Ургентна мультимодальна терапія Церебролізином знижує рівень смертності в довгостроковому періоді

¹⁹ Heiss і співавт. провели багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження CASTA (Оцінка ефективності та безпеки Церебролізину у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом в Азії), до якого було включено 1067 пацієнтів (intention-to-treat (ITT)-популяція – пацієнти, які отримали хоча б 1 інфузію тестованих препаратів і в яких принаймні 1 раз було виконано оцінку ефективності лікування) з клінічним діагнозом гострого гемісферного ішемічного інсульту. Ургентна терапія Церебролізином протягом 10 днів (30 мл щодня) призвела до достовірного збільшення частоти виживання серед пацієнтів зі значенням за шкалою NIHSS вище 12 балів (рис. 11). Кумулятивна летальність на 90-й день спостереження на 9,7% була нижчою при більш тяжких інсультах в групі з Церебролізином порівняно з плацебо-групою. Значення за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) також мало виражену тенденцію до більшого покращення в групі з Церебролізином (відношення шансів (ВШ) 1,27; нижня межа довірчого інтервалу (ДІ) 0,90). Церебролізин® збільшує частоту виживання та покращує функціональне відновлення, що пов'язують зі здатністю препарату прискорювати відновлення після інсульту.



(Heiss і співавт., 2012)

Рис. 11. Церебролізин® прискорює відновлення після інсульту, знижує частоту серйозних ускладнень і покращує частоту виживання до 90-го дня після інсульту

Церебролізин® підвищує ефективність ранньої мультимодальної програми фізичної реабілітації стаціонарних хворих. ²⁰Успіх подібних програм оцінюється по зменшенню частоти тяжких ускладнень, повноті функціонального відновлення та незалежності від сторонніх осіб. Маючи мультимодальні властивості, Церебролізин® полегшує природний перехід фази гострої терапії до наступної фази реабілітації.

Терапія Церебролізином знижує летальність та покращує реабілітацію пацієнтів з тяжким інсультом (більше 12 балів за NIHSS)

Мультиmodalна терапія Церебрولیзином запобігає розвитку когнітивних порушень після інсульту

Інвалідизація після інсульту вимагає від неврологічної науки шукати і знаходити шляхи компенсації або адаптації до функціонального неврологічного дефіциту. Одним з найбільш частих ускладнень є судинна деменція – її поширеність через декілька місяців після розвитку інсульту становить майже 30%. Причиною є, зазвичай, пошкодження зони кори головного мозку, відповідальної за навчання, пам'ять та мову. ²¹В дослідженні (Гехт, 2011) ефективності Церебрولیзину у пацієнтів, які страждають від судинної деменції, було показано, що його вплив на загальне функціонування є настільки ж вираженим і тривалим, як і вплив на когнітивні функції і повсякденну активність (рис. 12).

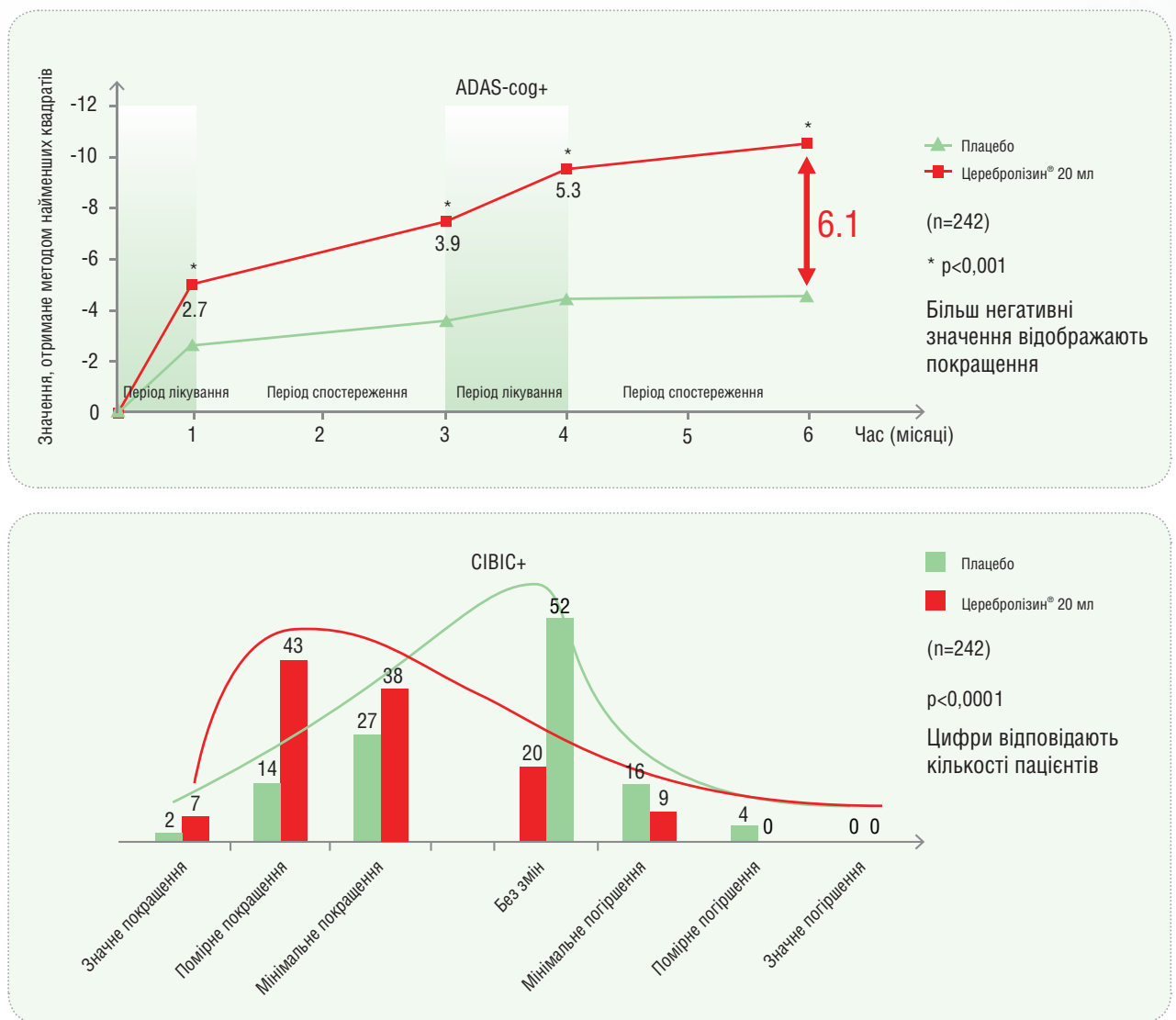


Рис. 12. Лікування Церебрولیзином судинної деменції. Нейротрофічна терапія призводить до істотного покращення когнітивних функцій та загального функціонування за даними шкали ADAS-cog+ (Шкала оцінки тяжкості хвороби Альцгеймера з когнітивною підшкалою) і CIBIC+ (Шкала оцінки стану пацієнта на підставі думки лікаря та осіб, які доглядають за пацієнтом) відповідно

Ці дані було підтверджено результатами нещодавнього метааналізу, виконаного Chen та співавт., до якого було включено шість рандомізованих контрольованих досліджень (597 пацієнтів).²² Доведено позитивний вплив Церебролізину на загальні когнітивні функції за оцінкою по MMSE (Коротка шкала оцінки психічного статусу) і ADAS-cog+. Препарат також покращував загальне функціонування пацієнтів, про що свідчать відповідні частоти респондерів.

Лікування Церебролізином, що проводиться після завершення гострого періоду, може бути розширене до тривалої курсової терапії. НТФ у складі Церебролізину призводять до модуляції регуляторних нейротрофічних процесів, необхідних для протидії патофізіологічним каскадам і стимуляції природних репаративних процесів, які необхідні головному мозку після інсульту.

Церебролізин® ефективно покращує нейротрофічну регуляцію ЦНС та сприяє більш повноцінній реабілітації пацієнтів після інсульту



**Безпечна нейротрофічна
стимуляція природнього відновлювального потенціалу
Вашого пацієнта з інсультом**

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ

Дані рандомізованих контрольованих клінічних та постмаркетингових досліджень і база даних фармакологічного нагляду компанії «ЕВЕР Нейро Фарма» підтверджують належний профіль клінічної безпеки Церебrolізину.

При застосуванні Церебrolізину в поєднанні з антидепресантами або інгібіторами моноаміноксидази слід враховувати можливий адитивний синергізм. У цьому випадку рекомендується знизити дозу антидепресанту.

Грунтуючись на наукових і клінічних даних і на токсикологічному профілі, можна зробити висновок, що Церебrolізин® не чинить шкоди при його правильному, відповідно до інструкції, застосуванні.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ І ДОЗУВАННЯ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ

Гостра фаза:

починайте лікування якомога раніше (оптимально протягом 6 год після розвитку інсульту) і триває, поки пацієнт отримує інтенсивну терапію

- рекомендована доза: 10–50 мл/день
- тривалість лікування: 10 днів

Фаза реабілітації:

Ранній період реабілітації:

починайте лікування відразу після виходу з гострої фази, для створення «терапевтичного містка» між ургентною терапією і програмою реабілітації

- рекомендована доза: 10–30 мл/день
- тривалість лікування: до 20 днів після інсульту

Пізній період реабілітації:

підвищуйте ефективність реабілітаційної програми

- рекомендована доза: 10–30 мл/день
- тривалість лікування: упродовж всієї реабілітаційної програми
- режим лікування: 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів (один курс терапії); 2–4 курси на рік

Пізній період реабілітації з діагностованою судинною деменцією:

починайте лікування відразу після встановлення діагнозу

- рекомендована доза: 10–30 мл/день
- тривалість лікування: визначається індивідуально, залежно від клінічної ситуації
- режим лікування: 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів (один курс терапії); 2–4 курси на рік

Рекомендований шлях введення: внутрішньовенна інфузія на фізіологічному розчині (50–100 мл)

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke, <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2013/01/31/STR.0b013e318284056a>
2. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD000197
3. Van Wijk R., Cumming T., Churilov L., Donnan G., Bernhardt J., An early mobilization protocol successfully delivers more and earlier therapy to acute stroke patients: further results from phase II of AVERT, *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:20-6
4. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein B.E., Schдbitz R.W., Toward a Multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke, *Stroke*, 2006;37:1129-1136
5. Gould T.W. and Oppenheim R.W., Motor Neuron Trophic Factors: Therapeutic Use in ALS?, *Brain Res Rev* 2011; June24;67(1-2):1-39
6. Muresanu D., *Neurotrophic Factors* 2003; Libripress SRL, Bucharest
7. Finklestein S.P. and Ren J.M., Growth factors as treatments for stroke, *Brain Repair After Stroke*, Cambridge University Press 2010
8. Chen H., Tung Y.C., Li B., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis, *Neurobiology of Aging* 2007;28(8):1148-11623
9. Alvarez A., Sampedro C., Cacabelos R., Linares C., Aleixandre M., Garcha-Fantini M. and Moessler H., Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin, *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12:867-872
10. Selianina N.V., Karakulova I.V., The effect of neurotrophic treatment on the activation of reparative processes in patients with acute traumatic brain injury, *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2012;112(5):46-9; *CNS Neurol Disord Drug Targets* 201;Feb;11(1):40-9
11. Menon P.K., Muresanu D.F., Sharma A., Mцssler H., Sharma H.S., Cerebrolysin, a mixture of neurotrophic factors induces marked neuroprotection in spinal cord injury following intoxication of engineered nanoparticles from metals
12. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnstock M., Doppler E., Novak P., Moessler H. and Masliah E., Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease, *Journal of Neuroscience Research* 2013;91:167-177
13. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S., Wang L., Szalad A., Lu M., Wei M., Cui Y., Zhang Z.G., Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-Improved Neurological Function After Stroke, *Stroke*; 2013 May 21; [Epub ahead of print]
14. Bornstein N., Poon W.S., Allegri R.F., Guekht A., Masliah E., Днз-Тејedor E., Thome J., Doppler E., Cerebrolysin: a review of a neurotrophic treatment strategy in acute and chronic neurological disorders, *Drugs of Today* 2012, 48(Supplement A):43-61
15. Chopp M. and Li Y., Stimulation of plasticity and functional recovery after stroke-cell-based and pharmacological therapy, *European Neurological Review*. 2011;6(2):97-100
16. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D. and the Lyse Study Group, A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke, *Int J stroke* 2013; Feb;8(2):95-104
17. Gresham G.E., Duncan P.W., Stason W.B., et al. Post-Stroke Rehabilitation. Clinical Practice Guideline, No. 16. Rockville, Md: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; May 1995, AHCPR Publication No. 95-0662
18. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H., Neuroprotective Treatment with Cerebrolysin in Patients with Acute Stroke: a randomised controlled trial, *J Neural Transm*, 2005;112:415-28
19. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N., Tuomilehto J. and Hong Z., Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Stroke* 2012, 43(6): 630-637
20. Evans R.L., Connis R.T., Hendricks R.D., Haselkorn J. K., Multidisciplinary rehabilitation versus medical care: a meta-analysis, *Soc Sci Med*, 1995;40:1699-1706.
21. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I., Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2011;20(4):310-8
22. Chen N., Yang M., Guo J., Zhou M., Zhu C., He L., Cerebrolysin for vascular dementia (Review), Published by John Wiley & Sons, Ltd., Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration



Україна, м. Київ, 04070, вул. Набережно-Хрещатицька, 9, офіс 5-А
тел.: (044) 545 77 10, факс: (044) 224 57 46(7)