DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.11.3.050>
УДК 616.831-005.4: [615.851.8:616.8-085.2/.3]

Лихачев С.А., Павловская Т.С.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Pavlovskaya T.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Фармакологическая поддержка нейрореабилитации пациентов после ишемического инсульта с позиции доказательной медицины

Pharmacological Support of Neurorehabilitation of Patients after
Ischemic Stroke from the Position of Evidence-Based Medicine

Резюме

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость проблемы ишемического инсульта (ИИ) определяется существенным влиянием на такие демографические показатели, как заболеваемость, инвалидность и смертность. Одной из наиболее важных причин утраты трудоспособности после инсульта является нарушение функции верхней конечности, которое встречается практически у 80% пациентов, причем у 40% – сохраняется пожизненно. Это приводит к ухудшению мобильности, ограничению независимости в повседневной жизни, уменьшает шансы на возврат к профессиональной деятельности и, как следствие, снижает качество жизни пациента. Таким образом, восстановление двигательной функции верхней конечности является одной из приоритетных задач у пациентов, перенесших инсульт. Центральным звеном функционального восстановления после инсульта является нейропластичность. Церебролизин – это препарат, обладающий мультимодальным механизмом действия, влияющий на эндогенную защитную активность головного мозга посредством плейотропных терапевтических эффектов путем одновременной модуляции нескольких компонентов патологического каскада. В подострой стадии инсульта комбинированная терапия церебролизином совместно со стандартизированной программой реабилитации обладает потенциальным синергическим действием. Недавно проведенные исследования показали, что применение церебролизина способно стимулировать эндогенную нейропластичность и, в сочетании с ранней двигательной реабилитацией, способствует восстановлению утраченных двигательных функций, а также улучшению общего исхода у данной категории пациентов. На основании доказательной базы, полученной в клинических исследованиях, церебролизин был включен в Австрийские, Немецкие и Канадские руководства по реабилитации после инсульта. В 2021 году церебролизин был рекомендован руководством по фармакологической поддержке в ранней двигательной реабилитации после острого ИИ, разработанным представителями Европейской академии неврологии и Европейской федерации обществ нейрореабилитации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, церебролизин, восстановление двигательной функции, нейрореабилитация, терапия подострой стадии, нейровизуализация, ранняя двигательная реабилитация, доказательная медицина.

Abstract

The high medical and socio-economic significance of the problem of ischemic stroke is determined by the significant impact on such demographic indicators as morbidity, disability and mortality. One of the most important causes of disability after a stroke is the upper limb dysfunction, which occurs in almost 80% of patients and in 40% of patients, it persists for life. This leads to mobility decline, limited independence in everyday life, reduces the chances of returning to professional activity and, as a result, contributes to decrease of the quality of life. Thus, the recovery of the upper limb motor function is one of the priority tasks in patients after stroke. Neural plasticity represents the core of functional recovery after stroke.

Cerebrolysin has a pharmacologically multimodal mechanism of action, influencing the brain's endogenous defense activity through pleiotropic therapeutic effects by simultaneously modulating several components of the pathological cascade in stroke. Combining Cerebrolysin treatment with the standardized rehabilitation program may have a potential synergistic effect in the subacute stage of stroke. Recent clinical studies showed that Cerebrolysin can stimulate endogenous neuroplasticity and in combination with early motor rehabilitation has a beneficial effect on motor function and global outcome in this category of patients. Cerebrolysin, based on the evidence of the clinical studies, has been recommended in the Austrian, German and Canadian guidelines for rehabilitation after stroke. In 2021, Cerebrolysin was included in the evidence-based guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischemic stroke developed jointly by the representatives of the European Academy of Neurology and the European Federation of Neurorehabilitation Societies.

Keywords: ischemic stroke, Cerebrolysin, motor recovery, neurorehabilitation, subacute therapy, neuroimaging, early motor rehabilitation, evidence-based medicine.

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных причин инвалидности и смертности взрослого населения во всем мире является ишемический инсульт [1, 2]. Благодаря достижениям современной науки и техники уровень смертности от инсульта снижается, однако число людей, живущих с неврологическими последствиями заболевания, постоянно возрастает [1, 3, 4]. Особое место среди них занимает нарушение функции верхней конечности, зачастую приводящее к существенному ограничению жизнедеятельности. При помощи ранней нейрореабилитации удалось добиться огромного прогресса в решении проблемы восстановления двигательных функций, однако до настоящего времени недостаточно разработаны стратегии реабилитации в подострой стадии инсульта, а также противоречивы сведения о роли фармакологического вмешательства в этом процессе [2, 5, 6]. Терапевтические подходы при лечении пациентов с ИИ направлены на патофизиологические каскады, в которых метаболические, воспалительные и генетические процессы протекают в определенной временной последовательности. Эффективность различных фармакологических и немедикаментозных методов лечения во многом определяется своевременностью их применения [2]. Мономодальная нейротекторная терапия, направленная на коррекцию одного из этапов ишемического каскада, не продемонстрировала преимуществ при остром ИИ, что указывает на необходимость разработки мультимодальных

терапевтических стратегий, включающих лекарственные соединения, действующие на несколько патофизиологических звеньев. Достижение наилучшего результата нейрореабилитации возможно при раннем начале лечения, адекватной длительности терапии (больше, чем предполагает классическая парадигма нейропротекции), а также сочетании фармакотерапии с реабилитационными мероприятиями [7].

В 2021 году Европейская академия неврологии (European Academy of Neurology) и Европейская федерация обществ нейрореабилитации (European Federation of Neurorehabilitation Societies) выпустили руководство по фармакологической поддержке в ранней двигательной реабилитации после острого ишемического инсульта [2]. В процессе создания данного руководства был осуществлен систематический поиск статей в PubMed, библиотеке Кокрейна (Cochrane Library) и Embase, который дал 57 001 результат, из которых 17 969 уникальных записей были вручную проверены на предмет включения. Систематический обзор проводился с использованием рекомендаций из предпочтительных статей отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) и руководства Кокрейна по систематическим обзорам вмешательств. Для составления рекомендаций использовалась система GRADE.

Формулирование рекомендаций осуществлялось при помощи двух-раундового подхода. В первом раунде рассматривалось направление каждой рекомендации (цель состояла в достижении наибольшей пользы при наименьшем вреде), что подразумевало оценку баланса между желательными и нежелательными последствиями. Во втором раунде определялась сила каждой рекомендации (степень уверенности в том, что желательные эффекты перевешивают нежелательные, с учетом четырех детерминант: качество свидетельств, баланс между желательными и нежелательными эффектами, ценности и предпочтения пациентов).

У пациентов, проходящих двигательную реабилитацию после острого ИИ, проведена оценка влияния препарата на раннюю двигательную активность (через 1 и 3 месяца после инсульта), восстановление неврологических функций (через 1 и 3 месяца после инсульта), общий функциональный исход (через 1 и 3 месяца после инсульта) и безопасность (серьезные нежелательные явления).

Полученные результаты обобщены в таблице.

Основываясь на проанализированных данных, Европейская академия неврологии и Европейская федерация обществ нейрореабилитации нашли достаточно доказательств, чтобы рекомендовать церебролизин (30 мл/сутки, внутривенно, минимум 10 дней) для ранней нейрореабилитации после острого ИИ. Также был сделан вывод о том, что дополнительное лечение церебролизином должно быть приоритетным в случаях инсульта средней и тяжелой степени (NIHSS $\geq$ 8). Поскольку в отношении серьезных нежелательных явлений различий между церебролизином и группой плацебо обнаружено не было, сделано заключение об отсутствии проблем с безопасностью его применения [2].

Учитывая умеренное качество свидетельств о положительном влиянии циталопрама в дозе 20 мг на критические исходы, его применение также рекомендовано данным руководством в ранней нейрореабилитации пациентов после острого ИИ [2].

Сводка рекомендаций Европейской академии неврологии и Европейской федерации обществ
нейрореабилитации [2]

Фармакологическое вмешательство	Суточная доза	Рекомендация
Амфетамин	5 мг, 10 мг	Против использования
Церебролизин	30 мл	За использование
Циталопрам	10 мг	Против использования
	20 мг	За использование
Декстроамфетамин	10 мг	Против использования
Ди-Хуан-И-Чжи	36 г	Против использования
Флуоксетин	20 мг	Против использования
Литий	600 мг	Против использования
MLC601	1200 мг	Против использования
Ингибитор фосфодиэстеразы-5	6 мг	Против использования
Селегилин	5 мг	Нет рекомендаций

Summary of recommendations of the European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies [2]

Pharmacological intervention	Daily dose	Recommendation
Amphetamine	5 mg, 10 mg	Against use
Cerebrolysin	30 ml	For use
Citalopram	10 mg	Against use
	20 mg	For use
Dextroamphetamine	10 mg	Against use
Di-Huang-Yi-Zhi	36 g	Against use
Fluoxetine	20 mg	Against use
Lithium	600 mg	Against use
MLC601	1200 mg	Against use
Phosphodiesterase-5 inhibitor	6 mg	Against use
Selegiline	5 mg	No recommendation

На основании результатов, полученных при проведении недавних клинических исследований [3, 8], церебролизин включен в руководящие указания Немецкого общества нейрореабилитации (German Society for Neurorehabilitation) в качестве препарата для улучшения двигательной функции руки и общего функционального восстановления после ИИ (уровень доказательств 1b).

Аналогичные рекомендации (Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation) были опубликованы (2020 г.) Канадской компанией по восстановлению после инсульта (Canadian Partnership for Stroke Recovery), согласно данным рекомендациям церебролизин способствует более выраженному улучшению двигательных функций (уровень доказательств 1a), диапазона движений (уровень доказательств 1b), а также снижению показателей тяжести инсульта (уровень доказательств 1b), чем плацебо.

Кроме того, данный препарат рекомендован Австрийским обществом инсульта Австрийского неврологического общества (Austrian Stroke Society of the Austrian Neurological Society) для применения в процессе реабилитации после ИИ (уровень доказательств II).

Церебролизин представляет собой парентерально вводимый препарат, состоящий из низкомолекулярных нейропептидов и свободных аминокислот, получаемых из головного мозга свиньи, обладающий

мультимодальным действием. Пептиды и аминокислоты быстро пересекают гематоэнцефалический барьер и связываются со специфическими рецепторами на мембранах нервных клеток. Каждый фрагмент инициирует определенный внутриклеточный сигнальный путь посредством фосфорилирования участвующих протеинкиназ, что в конечном итоге приводит к активации факторов транскрипции и к выработке белков, участвующих в поддержании клеточной нейротрофичности, нейропротекции, нейропластичности и нейрогенезе [2].

■ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Проведенные ранее исследования, посвященные изучению эффективности церебролизина при ИИ, были сфокусированы на концепции «острой» нейропротекции [9]. Согласно полученным *in vitro* данным, церебролизин взаимодействует с различными звеньями ишемического каскада: снижает концентрацию глутамата [10, 11], защищает от свободных радикалов при окислительном стрессе [12], оказывает протективные эффекты в условиях недостатка кислорода и глюкозы, уменьшает воспалительные реакции [13], тем самым препятствуя гибели и апоптозу нейронов.

Результаты исследований, полученные в экспериментальных моделях на животных, свидетельствуют о дозозависимых эффектах церебролизина, заключающихся в снижении смертности после транзиторной двусторонней окклюзии сонных артерий, а также уменьшении объема инфаркта (на 60%) и значительном улучшении функционального восстановления при окклюзии средней мозговой артерии [14–16]. Обнаруженная способность церебролизина индуцировать расширение нервных волокон в спинномозговых ганглиях эмбриональных цыплят свидетельствует о влиянии препарата на процессы нейропластичности [17]. Подтверждением данной теории явились результаты исследований, указывающие на увеличение синаптической плотности [18] и улучшение ряда показателей нейронной пластичности при использовании соединения у пожилых животных [19, 20]. Опубликованы данные об усилении нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа у взрослых крыс, связанном со способностью церебролизина влиять на дифференцировку нейронных клеток-предшественников [21]. Согласно полученным в эксперименте результатам, в зависимости от используемой дозы препарата усиливалась не только пролиферация, но также дифференцировка и миграция нейронных клеток-предшественников [22]. Положительная регуляция нейрогенеза является естественным процессом, играет важную роль в восстановлении неврологических функций и влияет на способность данного соединения стимулировать реабилитационный потенциал головного мозга после ИИ [8, 23].

Имеются сообщения об улучшении неврологического исхода и дозозависимом усилении восстановления неврологических функций в моделях на животных при отсроченном введении церебролизина (через 48 часов после появления симптомов инсульта) [24]. Установление 48-часового «терапевтического окна» при ишемическом повреждении головного мозга было подтверждено результатами других исследований, согласно которым использование церебролизина через 24 или

48 часов после ИИ способствовало значительному регрессу неврологического дефицита, в то время как начало терапии через 72 часа не сопровождалось существенным положительным эффектом [25]. Опубликованные в 2021 году данные указывают на то, что введение препарата через 24 часа после инсульта приводило к улучшению восстановления двигательных функций конечностей у мышей как в сочетании с двигательной тренировкой, так и без нее [26]. Следует отметить, что при позднем назначении церебролизина (на 7-й день после ИИ) убедительных данных об улучшении двигательной активности получено не было, в то же время применение препарата в аналогичные сроки в сочетании с двигательной тренировкой способствовало значимому восстановлению двигательной функции по сравнению с животными, у которых проводились только тренировки [26].

Таким образом, механизм действия церебролизина не ограничивается нейропротекторными свойствами соединения и может быть связан со способностью препарата стимулировать спраутинг нейронов, нейрогенез, а также повышать выживаемость клеток головного мозга [27–30]. Нейропластическая активность препарата способствует сохранению и/или восстановлению целостности поврежденных нейрональных цепей и играет ключевую роль в восстановлении функций при поражении головного мозга [31].

Подводя итоги анализа полученных на доклиническом этапе исследования данных, можно сделать вывод, что применение церебролизина в течение 48 часов после экспериментального инсульта способствует значительному улучшению неврологического исхода у животных с различными вариантами фокальной ишемии. Отсроченное начало терапии позволяет достигнуть значимого улучшения двигательной функции при назначении препарата в сочетании с программой реабилитационных тренировок. Обнаруженные нейропластические эффекты соединения предоставляют значительно более широкое окно для клинических исследований, чем предполагалось для нейропротекторной терапии. Совокупность полученных результатов явилась предпосылкой к построению нового дизайна клинического исследования с участием человека, сочетающего фармакологическое лечение и структурированные программы реабилитации.

■ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

В опубликованном метаанализе (2017 г.) были проанализированы объединенные данные девяти проспективных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием пациентов с ИИ (n=1879). Оценивалась эффективность церебролизина в отношении общего восстановления неврологического дефицита в раннем постинсультном периоде при назначении препарата по 30–50 мл один раз в сутки в течение 10–21 дня, с началом терапии в течение 72 часов после ИИ. Оценка результатов отобранных исследований производилась по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) на 30-й/21-й день и модифицированной шкале Рэнкина (MSP) на 90-й день (у пациентов с умеренным и тяжелым течением ИИ, исходным уровнем NIHSS более 12). Анализ безопасности

и переносимости терапии осуществлялся с учетом количества смертельных исходов (от всех причин), серьезных побочных эффектов и неблагоприятных событий [30].

Полученные результаты свидетельствовали о значимом ($p < 0,05$) превосходстве церебролизина в дозе 30 мл/сутки над плацебо в степени восстановления неврологического дефицита после ИИ (рис. 1 и 2) и сопоставимых ($p > 0,05$) с плацебо показателях безопасности [30].

Таким образом, результаты метаанализа убедительно доказали превосходство церебролизина по сравнению с плацебо в улучшении восстановления неврологического дефицита (по NIHSS) и функциональном исходе (по МШР) у пациентов с ИИ [30].

Рис. 1. Метаанализ изменений NIHSS по сравнению с исходным уровнем. Сравнение церебролизина (30 мл/сутки) с плацебо на 30-й (или 21-й) день [30]

Fig. 1. Meta-analysis of the NIHSS changes in comparison with baseline. Comparison of Cerebrolysin (30 ml/day) with placebo on the 30th (or 21st) day [30]

Рис. 2. Метаанализ МШР на 90-е сутки у более тяжелых пациентов (NIHSS > 12). Сравнение церебролизина (30 мл/сутки) с плацебо [30]

Fig. 2. Meta-analysis of mRS on the 90th day in more severe patients with baseline NIHSS > 12. Comparison of Cerebrolysin (30 ml/day) with placebo [30]

Среди испытаний, вошедших в данный метаанализ, большой практический интерес представляет исследование CARS-1 [3], которое оценивало эффективность 3-недельного лечения церебролизином для восстановления двигательных функций в период ранней реабилитации. Данное исследование, в отличие от более ранних работ [32, 33], было направлено на изучение нейротрофической и нейропластической активности соединения, а не его нейропротекторных свойств.

В исследовании CARS-1 (n=208) сравнивалось восстановление двигательной функции верхней конечности (по ARAT [34]) и общего состояния (оценка по 12 шкалам) в подгруппах пациентов с ИИ, получающих церебролизин (30 мл/сутки) или плацебо (физиологический раствор) один раз в сутки в течение 21 дня, лечение начинали через 24–72 часа от дебюта заболевания. Пациенты обеих групп также участвовали в сопутствующей стандартизированной интенсивной программе реабилитации, начатой в течение 72 часов после появления симптомов инсульта.

В конечной точке исследования (через 90 дней после ИИ) двигательная функция паретичной руки улучшилась у 92,3% пациентов, получавших церебролизин, и у 84,2% – в группе плацебо. Медиана баллов по шкале ARAT увеличилась с 0,0 для исходной точки до 51,0 на 90-й день в группе препарата церебролизин и от 2,0 до 27,0 – в группе плацебо (рис. 3).

Положительное влияние церебролизина на процесс восстановления после ИИ было подтверждено оценками МШР. Показано, что 42,3% пациентов в группе препарата церебролизин имели хороший функциональный результат (МШР 0–2 балла) по сравнению с 14,9% – в группе плацебо (полное распределение баллов МШР представлено на рис. 4).

Рис. 3. Динамика теста оценки функции руки (ARAT) при применении препарата церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо, представленная в виде коробчатых диаграмм (P10 и P90) для 7 (V3), 14 (V4) и 21 (V5) дня от начала терапии (начальная точка) и 42 (V6) дня и 90 (V7) дней после инсульта [3]

Fig. 3. Time course of the Action Research Arm Test (ARAT) in the use of Cerebrolysin (30 mL/d) and the placebo, shown as boxplot diagrams (P10 and P90) for days 7 (V3), 14 (V4), and 21 (V5) from the beginning of the therapy (starting point) and days 42 (V6) and 90 (V7) after stroke [3]

Рис. 4. Распределение баллов по модифицированной шкале Рэнкина. Кумулятивный (совокупный) процент (церебролизин по сравнению с плацебо): 8,65 по сравнению с 2,97 (0), 42,31 по сравнению с 14,85 (1), 65,38 по сравнению с 33,66 (2), 88,46 по сравнению с 75,25 (3), 98,08 по сравнению с 96,04 (4) и 100,0 по сравнению с 100,0 (5)

Примечание:

Определение баллов: 0 – симптомы отсутствуют; 1 – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов, способен выполнять все повседневные обязанности; 2 – легкое нарушение жизнедеятельности, не способен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи; 3 – умеренное нарушение жизнедеятельности, требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи; 4 – выраженное нарушение жизнедеятельности, не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи; 5 – тяжелое нарушение жизнедеятельности, прикован к постели, наблюдается недержание, требует постоянной помощи и присмотра персонала; 6 – мертв [3].

Fig. 4. Distribution of the modified Rankin Scale scores. Cumulative percentage (Cerebrolysin vs placebo): 8.65 vs 2.97 (0), 42.31 vs 14.85 (1), 65.38 vs 33.66 (2), 88.46 vs 75.25 (3), 98.08 vs 96.04 (4) and 100.0 vs 100.0 (5)

Note:

Definitions of scores: 0 – no symptoms at all; 1 – no significant disability despite symptoms, able to carry out all usual duties and activities; 2 – slight disability, unable to carry out all previous activities, but able to look after their own affairs without assistance; 3 – moderate disability, requiring some help, but able to walk without assistance; 4 – moderately severe disability, unable to walk without assistance and to perform their needs without assistance; 5 – severe disability, bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention; 6 – dead [3].

В исследовании CARS-1 умеренное превосходство (Манна – Уитни >0,64) церебролизина наблюдалось по 6 из 12 критериев эффективности (ARAT, NIHSS, индекс Бартел, МШР, общий физический компонент качества жизни – шкала SF-36, гериатрическая шкала депрессии). Незначительное превосходство (Манна – Уитни >0,56) данного препарата было продемонстрировано с помощью теста скорости ходьбы, теста с девятью колышками, коммуникативной шкалы Гудгласа, общего психического компонента качества жизни по шкале SF-36. Поскольку доля пациентов с синдромом игнорирования исходно была низкой в обеих группах, церебролизин не оказывал значимого влияния на выполнение теста вычеркивания линий и теста на выявление пропусков (рис. 5).

Согласно полученным в исследовании данным, аспекты безопасности церебролизина были сопоставимы с плацебо, что свидетельствовало о положительном соотношении польза/риск.

Таким образом, результаты данного многоцентрового исследования пациентов в острой фазе ИИ и на ранней стадии реабилитации продемонстрировали положительный эффект применения препарата церебролизин по сравнению с плацебо по первичному критерию эффективности, баллу по шкале ARAT и общему исходу спустя 90 дней.

Рис. 5. Общее состояние на 90-й день. Величины для отдельных и комбинированных параметров эффективности отражают изменения относительно исходного уровня в модифицированной популяции в соответствии с рандомизацией [3]

Fig. 5. Global status on the 90th day. The effect sizes for the single and combined efficacy parameters reflect changes from baseline in the modified population according to randomization [3]

В 2020 году в журнале Lancet был опубликован обзор, посвященный оценке исследований по реабилитации после ИИ. В нем были представлены основные характеристики и результаты 15 исследований с участием пациентов с острой и подострой стадиями инсульта [1]. Во всех работах сообщалось об улучшениях двигательных функций как в основной, так и в контрольной группах. Результаты 14 из 15 приведенных исследований были нейтральными, поскольку между группами не было статистически значимых различий по первичной конечной точке. Единственное исследование, в котором были получены положительные результаты, – CARS-1 [3].

Результаты проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ECOMPASS, направленного на оценку эффективности церебролизина в отношении улучшения двигательной функции при совместном применении с реабилитационными мероприятиями у пациентов с умеренным и тяжелым двигательным дефицитом в подострой фазе ИИ, также свидетельствовали в поддержку концепции повышения пластичности и восстановления [8].

Включенные в исследование пациенты (n=70) были рандомизированы на получение 21-дневного курса терапии препаратом церебролизин (n=35) или плацебо (n=35) в дополнение к стандартизированной реабилитационной терапии. Состояние пациентов оценивалось исходно, сразу после завершения терапии, а также через 2 и 3 месяца после развития ИИ. Двигательную функцию изучали с использованием шкалы Фугл-Мейера, изменения нейропластичности двигательной сети – с помощью диффузионно-тензорной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя [8].

Положительный эффект терапии был продемонстрирован для подгруппы с умеренным и тяжелым инсультом со значимыми групповыми

Рис. 6. Изменения результатов диффузионно-тензорной томографии в группах препарата церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо по сравнению с исходным уровнем (день 8, T0), сразу после завершения терапии (день 29, T1), а также через 3 (день 90, T3) месяца после развития инсульта. Продемонстрированы динамика (1) и изменения по сравнению с исходным уровнем (2) для фракционной анизотропии (A), аксиальной диффузии (B) и радиальной диффузии (C) [8]

Примечания: * $p < 0,05$ между временными точками в каждой группе; ** $p < 0,05$ между двумя группами; *** $p < 0,05$ между группами в динамике (ANOVA с повторными измерениями).

Fig. 6. Changes in the diffusion tensor imaging for Cerebrolysin (30 ml/day) and placebo at baseline (Day 8, T0), immediately after treatment (Day 29, T1), and in 3 (Day 90, T3) months after stroke onset. Time courses (1) and changes from baseline (2) are given for the fractional anisotropy (A), axial diffusivity (B), and radial diffusivity (C) [8]

Notes: * $p < 0.05$ between time points in each group; ** $p < 0.05$ between both groups; *** $p < 0.05$ between groups over time (repeated measures ANOVA).

различиями в баллах Фугла-Мейера в пользу церебролизина через 60 и 90 дней после ИИ, в то время как при более легком течении заболевания такого результата не наблюдалось.

Оценка трактографии кортикоспинального тракта с помощью диффузионно-тензорной томографии (рис. 6) позволила обнаружить ограниченное повышение диффузии в динамике в группе препарата

церебролизин, свидетельствующее о защитной роли препарата в отношении развития демиелинизации в подострой фазе ИИ.

Повышение фракционной анизотропии после точки T1 в группе церебролизина и непрерывное снижение до точки T3 в группе плацебо отражало процесс восстановления целостности кортикоспинального тракта, потенцируемый фармакологическим действием препарата [8].

В то время как связанные с трактографией кортикоспинального тракта параметры диффузионно-тензорной томографии демонстрировали изменения в двигательных зонах белого вещества головного мозга, индекс латерализации между билатеральными первичными сенсомоторными зонами коры головного мозга в состоянии покоя характеризовал изменения в двигательных зонах серого вещества коры головного мозга. Динамика изменений в сенсомоторной сети продемонстрировала более выраженное образование симметричных функциональных связей между билатеральными первичными сенсомоторными зонами коры головного мозга, особенно в группе препарата церебролизин, что свидетельствовало в пользу лучшего восстановления двигательной функции коры головного мозга (рис. 7) [8].

Рис. 7. Сенсомоторная сеть в состоянии покоя по результатам функциональной МРТ в состоянии покоя в группах препарата церебролизин (30 мл/сутки; А1) и плацебо (А2) в пораженном (АН) и неповрежденном (УН) полушариях исходно (день 8, T0), сразу после завершения терапии (день 29, T1), а также через 3 (день 90, T3) месяца после развития инсульта [8]

Fig. 7. Resting state of the sensorimotor network as shown by the resting state functional MRI for Cerebrolysin (30 ml/day; A1) and placebo (A2) in the affected (AH) and unaffected (UH) hemispheres at baseline (Day 8, T0), immediately after treatment (Day 29, T1), and in 3 (Day 90, T3) months after stroke onset [8]

Положительные эффекты церебролизина в исследованиях CARS и ECOMPASS наблюдались при начале лечения в течение 72 часов после появления симптомов инсульта, и фактическое время включения не повлияло на результат. Данное наблюдение, вместе с результатами нейровизуализации головного мозга, позволяет сделать вывод о том, что церебролизин потенцирует восстановление после инсульта благодаря своей нейротрофической активности, а не просто оказывает «острый» нейропротекторный эффект. Тем не менее лечение следует начинать как можно раньше после появления симптомов ИИ в соответствии с представлениями о том, что ранняя реабилитация после стабилизации состояния пациента приводит к лучшему неврологическому и функциональному исходу [35]. Это чрезвычайно актуально для клинической практики, поскольку терапевтические возможности для пациентов, которые поступают после 4,5-часового временного окна, для тромболизиса ограничены.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Церебролизин оказывает положительный эффект на функциональное состояние и общий исход во время ранней реабилитации пациентов после ИИ.

Комбинированная терапия препаратом церебролизин в сочетании со стандартизированной программой реабилитации в подострой фазе ИИ является безопасной, обладает синергическим действием и оказывает положительное влияние на восстановление двигательных функций, в том числе у пациентов с тяжелым моторным дефицитом. Полученные данные могут лечь в основу нового терапевтического подхода при лечении пациентов с ИИ, заключающегося в комбинации структурированной программы реабилитационных мероприятий и лекарственного средства, обладающего нейротрофическим действием.

С помощью нейровизуализационных методик доказано положительное воздействие применения церебролизина на связанные с двигательной функцией зоны серого и белого вещества головного мозга у пациентов с тяжелым моторным дефицитом в подострой стадии ИИ.

Полученная при проведении клинических исследований доказательная база послужила основанием для включения церебролизина в Австрийские, Немецкие и Канадские руководства по реабилитации после инсульта, а также руководство по фармакологической поддержке в ранней двигательной реабилитации после острого ИИ, разработанное Европейской академией неврологии и Европейской федерацией обществ нейрореабилитации.

Полученные результаты необходимо подтвердить при проведении крупномасштабного рандомизированного исследования с большим объемом выборки для более четкого понимания механизмов действия препарата и определения подходящего временного окна применения церебролизина с целью оптимизации восстановления двигательных функций после ИИ.

Вклад авторов: Лихачев С.А. – концепция, редактирование текста; Павловская Т.С. – сбор материала, написание текста.

Authors' contribution: Likhachev S. – concept, text editing; Pavlovskaya T. – collecting material, writing text.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stinear C.M., Lang C.E., Zeiler S., Byblow W.D. (2020) Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol.*, vol. 19, no 4, pp. 348–360. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6
2. Beghi E., Binder H., Birle C. (2021) European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* vol. 28, no 9, pp. 2831–2845. doi.org/10.1111/ene.14936
3. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Bajenaru O., Popescu C.D. (2016) Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*, vol. 47, pp. 151–159.
4. GBD 2016 Stroke Collaborators (2019) Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* vol. 18, pp. 439–58.
5. Tymianski M. (2013) Novel approaches to neuroprotection trials in acute ischemic stroke. *Stroke*, vol. 44, pp. 2942–2950. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000731
6. Guekht A., Heiss D., Gusev E., Vester J.C., Doppler E., Muresanu D. (2015) Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS 2): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical study. *J Neurol Sci.* vol. 357, p. 103.
7. Guekht A., Vester J., Heiss W.D., Gusev E., Hoemberg V. (2017) Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neural Sci.*, vol. 38, pp. 1761–1769.
8. Chang W.H., Park C., Kim D. Y., Shin Y.-I., Ko M.-H. (2016) Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology*, vol. 16, no 1. doi: 10.1186/s12883-016-0553-z
9. Masliah E., Diez-Tejedor E. (2012) The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs of Today*, vol. 48, pp. 3–24.
10. Gutmann B., Hutter-Paier B., Skofitsch G. (2002) In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res.* vol. 4, no 1, pp. 59–65.
11. Riley C., Hutter-Paier B., Windisch M. (2006) A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J Neural Transm.* vol. 113, no 1, pp. 103–110.
12. González M.E., Francis L., Castellano O. (1998) Antioxidant systemic effect of short-term Cerebrolysin administration. *J Neural Transm.* vol. 53, pp. 333–41.
13. Alvarez X.A., Lombardi V., Fernández-Novoa L. (2000) Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: A potential Mechanism of neuroprotection. *J Neural Transm Suppl.* vol. 59, pp. 281–292.
14. Schwab M., Antonow-Schlorke I., Zwiener U. (1998) Brain-derived peptides reduce the size of cerebral infarction and loss of MAP2 immunoreactivity after focal ischemia in rats. *J Neural Transm Suppl.* vol. 53, pp. 299–311.
15. Hanson L.R., Liu X.F., Ross T.M. (2009) Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. *Am J Neuroprotect Neuroregen.* vol. 1, pp. 62–68.
16. Zhang L., Chopp M., Lu M., Zhang T., Winter S. (2016) Cerebrolysin dose-dependently improves neurological outcome in rats after acute stroke: A prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study. *Int J Stroke*, vol. 11, no 3, pp. 347–55. doi: 10.1177/1747493015625645
17. Satou T., Itoh T., Tamai Y. (2000) Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *J Neural Transm.* vol. 107, no 11, pp. 1253–1262.
18. Rockenstein E., Mallory M., Mante M. (2002) Effects of Cerebrolysin on amyloid-beta deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl.* vol. 62, pp. 327–336.
19. Juarez I., Gonzales D.J., Mena R., Flores G. (2011) The chronic administration of cerebrolysin induces plastic changes in the prefrontal cortex and dentate gyrus in aged mice. *Synapse*, vol. 65, no 11, pp. 1128–1135.
20. Alcantara-Gonzales F., Medoza Perez C.R., Zaragoza N., Juarez I., Arroyo-Garcia L.E., Gamboa C. (2012) Combined administration of Cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice. *Synapse*, vol. 66, no 11, pp. 938–49.
21. Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L. (2003) The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* vol. 105, no 3, pp. 225–232.
22. Zhang C., Chopp M., Cui Y. (2010) Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. *J Neurosci Res.* vol. 88, no 15, pp. 3275–3281.
23. Darsalia V., Heldmann U., Lindvall O., Kokaia Z. (2005) Stroke-induced neurogenesis in aged brain. *Stroke*, vol. 36, pp. 1790–1795.
24. Ren J.M., Sietsma D., Qiu S. (2007) Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restorat Neurol Neurosci.* vol. 25, no 1, pp. 25–31.
25. Zhang L., Chopp M., Lu M., Zhang T., Li C. (2017) Demonstration of therapeutic window of Cerebrolysin in embolic stroke: A prospective, randomized, blinded and placebo-controlled study. *Int J Stroke*, vol. 12, no 6, pp. 628–635.
26. De Boer S.R., Hubbard B.S., Mersha M., Monsalve G.P., Winter S., Zeiler S. (2021) Enhanced motor recovery after stroke in mice treated with Cerebrolysin. *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 35, no 6, pp. 525–533.
27. Ploughman M., Windle V., MacLellan C.L., White N., Dore J.J., Corbett D. (2009) Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke*, vol. 40, no 4, pp. 1490–1495.
28. Cook D.J., Nguyen C., Chun H.N., I L.L., Chiu A.S. (2017) Hydrogel-delivered brain-derived neurotrophic factor promotes tissue repair and recovery after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* vol. 37, no 3, pp. 1030–1045.
29. Zeiler S.R. (2019) Should we care about early post-stroke rehabilitation? Not yet, but soon. *Curr Neurol Neurosci Rep.* vol. 19, no 3, p. 13.
30. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. (2018) Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neural Sci.* vol. 39, pp. 629–40.
31. Zeiler S.R., Krakauer J.W. (2013) The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr Opin Neurol.* vol. 26, no 6, pp. 609–616.
32. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. (2005) Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm (Vienna)*, vol. 112, no 3, pp. 415–428. doi: 10.1007/s00702-004-0248-2
33. Ziganshina L.E., Abakumova T., Kuchayeva A. (2010) Cerebrolysin for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* vol. 14, no 4. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub2
34. Lyle R.C. (1981) A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res.* vol. 4, pp. 483–492. doi: 10.1097/00004356-198112000-00001
35. Sundseth A., Thommessen B., Ronning O.M. (2012) Outcome after mobilisation within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*, vol. 43, pp. 2389–2394.

Подана/Submitted: 25.08.2021

Принята/Accepted: 23.09.2021

Контакты/Contacts: tanya-pavlovskaya@list.ru