

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт. Сьогодні він виграв свою першу партію.

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁶
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷
- Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷
- Високий рівень безпеки⁹



1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xn-gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Arm- und Handparese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bomstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARS) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar, 112(3):415-28. 9. Thome J. et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації

Церебролізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стани після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізін® відзначаються рідко (> 1/10000 - < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню 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, дійсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізін®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

С. П. Московко, д.мед.н, професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; Н.М. Чемер, к.мед.н, клініка «Добробут», Київ

Мультимодальна нейротрофічна терапія і реабілітація пацієнтів із гострим ішемічним інсультом

Посідаючи друге місце серед причин смерті та третє – серед причин інвалідності, інсульт є серйозною проблемою глобальної системи охорони здоров'я (Chugh, 2019). До 80% усіх інсультів виникають внаслідок тромботичної або емболічної оклюзії церебральної артерії і є ішемічними (Warburton et al., 2011). Лікування гострого ішемічного інсульту вдосконалюється, проте кількість осіб, для яких можливе застосування реканалізації, тромболізу та механічної тромбектомії, досі є невеликою. Актуальною є розробка стратегій, спрямованих на патофізіологічний каскад, що запускається внаслідок ішемії та призводить до незворотного пошкодження тканин (Phipps et al., 2020; Muresanu et al., 2016). Одним із перспективних підходів є застосування Церебролізину – нейротрофічного препарату з мультимодальним механізмом дії – для лікування та реабілітації осіб із гострим ішемічним інсультом (ГІІ).

Вивченню інноваційних концепцій нейропротекції та нейровідновлення присвячено багато клінічних досліджень. Однак результати лише кількох із них, здійснених за останні десятиліття, збагатили пул позитивних результатів на користь широкої концепції захисту та реабілітації мозку. Розглядаючи специфічні підходи, мали суперечливі докази, а також приділяли увагу терапевтичним схемам, зосередженим на стратегіях супресії або моноmodalності (Muresanu et al., 2012).

Концепція нейропротекції та нейрогенеративності

У серпні 2021 р. у журналі Stroke, який випускає Американська асоціація серця (АНА), опубліковано статтю P.D. Lyden «Cerebroprotection for acute ischemic stroke: looking ahead», у якій автор зазначив, що застосування для лікування пацієнтів із ГІІ так званих «агентів єдиної мішені», тобто препаратів, дія яких спрямована на конкретний молекулярний механізм, виявилось неефективним.

Термін «нейропротекція» слід замінити, оскільки він став неоднозначним: захист усієї нервово-судинної одиниці можна назвати церебральною цитопротекцією або церебропротекцією. Досягнення успіху в церебропротекції — як доповнення до реканалізації або як самостійного лікування — потребує нових визначень, які враховують важливість диференціальної вразливості нейроваскулярної одиниці. На його думку, **плідним є зосередження на плейотропних агентах**, які за допомогою кількох механізмів діють на множинні мішені, сприяючи зменшенню вогнища ішемії (Lyden, 2021). Прикладом фармакологічного засобу з комплексним механізмом дії є Церебролізин®. Низькомолекулярні нейропептиди та вільні амінокислоти в складі препарату діють подібно до нейротрофічних чинників, сприяючи нейротрофічній стимуляції, нейро-модуляції нейрональної та синаптичної пластичності та метаболічній регуляції; інгібують утворення вільних радикалів, зменшують нейрозапалення і можуть мати вплив на апоптоз через його ефектор — протеазу кальпаїн (Muresanu et al., 2016). Церебролізин® має мультимодальну плейотропну дію, що забезпечує не тільки негайну нейропротекцію, але й тривалу нейрогенеративність, активуючи ендогенні відповіді у пацієнтів із серцево-судинними та нейродегенеративними захворюваннями, зокрема інсультом (Muresanu et al., 2019). Посилоючи нейрогенез і олігодендрогенез, Церебролізин® активує шлях Sonic hedgehog (висококонсервативний шлях сигналіну та модуляції патернування — формування в процесі ембріонального розвитку різних підтипів нейронів із клітин-попередників у правильному просторовому порядку), що визначає поліпшення неврологічних функцій після інсульту (Palma et al., 2005). Одним із прикладів є активація Gli-комплексу, що відповідає за експресію диференціальних генів, сприяючи процесам нейровідновлення (Zhang et al., 2013). Здатність Церебролізину індукувати нейровідновлення зумовлює його ефективність у період реабілітації після інсульту. Його застосовують на додаток до стандартних підходів до лікування пацієнтів після ГІІ (Muresanu et al., 2019). Церебролізин® може мати виразніший вплив на нейрогенеративність, ніж на нейропротекцію (Brainin, 2018). Його використовують для лікування і реабілітації після інсульту в понад 50 країнах Європи й Азії (Fiani et al., 2021).

Клінічні дослідження Ефективність

Результати низки клінічних досліджень підтвердили мультимодальну та плейотропну

дію Церебролізину щодо поліпшення неврологічного статусу в пацієнтів, які перенесли ГІІ, зокрема в комбінації з тромболітичною терапією та стандартною програмою нейро-реабілітації. W. Lang et al. (2013) вивчали безпеку та ефективність поєднання альтеплази (rt-PA) із Церебролізином у пацієнтів із ГІІ. У групі поєднання Церебролізину з rt-PA проти групи плацебо значно більше пацієнтів мали позитивну відповідь щодо неврологічних результатів протягом 10-денної терапії. Дослідження D.F. Muresanu et al. (2016) CARS1 засвідчило позитивний вплив Церебролізину в комбінації зі стандартною програмою фізичної реабілітації як на функціональні, так і загальні результати реабілітації після інсульту на ранніх стадіях. В осіб, які отримували Церебролізин®, через 90 днів рухова функція верхніх кінцівок відновлювалася краще, ніж у тих, хто приймав плацебо.

Продемонстровано значну перевагу Церебролізину щодо поліпшення ранньої рухової активності за результатами тесту для оцінювання функції верхньої кінцівки ARAT порівняно з плацебо (критерій Манна-Уїтні 0,71; 95% ДІ 0663-0679; $p < 0,0001$).

A. Stan et al. (2017) оцінювали ефективність Церебролізину в поєднанні з постінсультною ранньою реабілітацією, отримавши позитивні результати у групі, яким призначався препарат (поліпшення загального неврологічного стану та зменшення частоти порушень; на 28,5% більше пацієнтів, незалежних від сторонньої допомоги, ніж у контрольній групі). У контрольованому відкритому проспективному багатоцентровому дослідженні за участю 398 пацієнтів із ГІІ L. Tran et al. (2022) вивчали вплив Церебролізину (окремо та з ноотропами) на функціональне, неврологічне та когнітивне відновлення. Препарат окремо та в комбінації з іншими ноотропами був ефективним і безпечним у рутинному лікуванні як за гострої фази, так і у фазі одужання, сприяючи значущому ($p < 0,001$) поліпшенню:

- функціонального відновлення пацієнтів, за модифікованою рейтинговою шкалою (mRS): у 81,6%; групи Церебролізину та у 93,4% групи комбінованої терапії (проти 43,0% у групі препарату порівняння);
- неврологічного відновлення (за зміною балів за NIHSS за період дослідження) — частка тих, хто добре відповів, сягала 77,5% у групі церебролізину, 92,5% у групі комбінованої терапії та 47,6% у групі препарату порівняння;
- показників за Монреальською шкалою оцінювання когнітивних функцій (MoCA) (церебролізин: $23,3 \pm 4,8$; комбінація: $23,7 \pm 4,1$; препарат порівняння: $15,9 \pm 7,7$).

Метою проспективного відкритого дослідження J. Staszewski et al., розпочатого в липні 2022 р., є визначення ефективності лікування Церебролізином додатково до механічної тромбектомії (ТМ) для зниження загальної втрати працездатності в осіб із ГІІ. Упродовж 12 міс. дослідники спостерігатимуть за групою з 50 пацієнтів із ГІІ помірного тяжкості / тяжким, із невеликим вогнищем некрозу та хорошим колатеральним кровообігом, які досягли значної реперфузії після ТМ та отримали додаткову терапію (першу інфузію [30 мл] — якомога швидше після досягнення успішної реканалізації та не пізніше ніж через 8 год після початку ГІІ, надалі по 30 мл/добу раз на добу до 21-го дня [перший цикл]; другий цикл — по 30 мл/добу протягом 21 дня в амбулаторному відділенні або клініці нейро-реабілітації з 69-го по 90-й день). Ці дані порівнювали з результатами 50 осіб, які отримували лише ТМ після ГІІ, і вони є зставними з пацієнтами першої групи за віком, клінічною тяжкістю ГІІ, локалізацією оклюзії,

вихідним об'ємом перфузійного ураження, часом початку реперфузії та використаням внутрішньовенної (в/в) тромболітичної терапії. Основний показник — порівняння часток пацієнтів двох груп зі сприятливим функціональним результатом (0–2 бали за модифікованою шкалою Ренкіна) через 90 днів після початку інсульту. Другорядними цілями є визначення (на 30, 90-й день і через 12 міс.) ефективності Церебролізину щодо зниження ризику симптоматичної вторинної геморагічної трансформації; поліпшення неврологічних результатів (показник за шкалою NIHSS на 7, 30 і 90-й день); зниження рівня смертності (через 90 днів і 12 міс.); поліпшення повсякденної діяльності (за індексом Бартела) та пов'язаної зі здоров'ям якості життя (за опитувальником EQ-5D-5L). Дані дослідження мають продемонструвати, чи може поєднання цитопротекції з реперфузійною терапією модулювати відновлення після інсульту, а також визначити оптимальне терапевтичне вікно для гострої та післягострої фази інсульту (Staszewski et al., 2022).

Профіль безпеки

Метою метааналізу, здійсненого S. Strliciu et al. (2021), стало вивчення профілю безпеки Церебролізину з використанням широкого підходу до відбору й оцінювання доступної літератури. Дослідники вивчали безпеку застосування Церебролізину після гострого ішемічного інсульту порівняно з плацебо. За даними аналізу 12 рандомізованих контрольованих досліджень профіль безпеки Церебролізину оцінювали не лише за популярністю учасників (2202 пацієнти), а й за підгрупами. Аналіз побічних подій (зокрема, серйозних і нефатальних) у групі Церебролізину порівняно з плацебо продемонстрував хороший профіль безпеки препарату. Виявлено тенденцію до зниження кількості серйозних побічних подій у підгрупі Церебролізину серед пацієнтів з інсультом середнього та тяжкого ступенів порівняно з плацебо. Встановлено статистично невірні ($p > 0,05$) відмінності між Церебролізином і плацебо в основному й підгруповому аналізі. Найнижчу частоту серйозних побічних подій порівняно з плацебо спостерігали при використанні найвищої дози Церебролізину (50 мл), що свідчить про помірне зниження співвідношення ризиків ($RR = 0,6$). Спостерігалася тенденція до переваги високих доз Церебролізину щодо виникнення серйозних побічних реакцій при лікуванні пацієнтів з ішемічним інсультом середнього й тяжкого ступенів. **Комплексний метааналіз підтвердив профіль безпеки Церебролізину (порівняно з плацебо) для пацієнтів після ГІІ (Strliciu et al., 2021).**

Дослідження «вартість – ефективність»

E. Walter et al. (2015) продемонстрували, що у пацієнтів із діагнозом «гострий ішемічний гемісферний інсульт», які отримували комбінацію альтеплази та Церебролізину, повідомлялося про нижчі витрати порівняно з тими, хто приймав лише альтеплазу. Лікування із застосуванням нейропротекторів сприяє зниженню витрат, пов'язаних із доглядом пацієнтів із ГІІ. Таких досліджень небагато, проте є підстави стверджувати, що Церебролізин® — економічно ефективний і має потенціал для зменшення економічного тягаря для національних бюджетів як стандартного лікування пацієнтів з інсультом різного ступеня тяжкості, так і для комбінування з іншими фармакологічними засобами (з альтеплазою) у країнах із різними типами медичного страхування (Kulikov and Abdrashitova, 2015; Kulikov et al., 2015; Walter et al., 2015; EOHSP, 2018).

Церебролізин у клінічних настановах

Згідно з низкою настанов Церебролізин® застосовують у гострій і хронічній фазах інсульту, а також для постінсультної реабілітації (Strliciu et al., 2021). Церебролізин® рекомендовано в Канадському науково обґрунтованому огляді доказових даних щодо методів реабілітації після інсульту (EBRSR, 2020) для застосування в реабілітації верхньої кінцівки з геміплегією. Оцінюючи ефективність методів відновлення функцій верхньої кінцівки за геміплегічної форми ураження, автори зазначили, що для фармакотерапії використовують антидепресанти, пептиди й ботулінічний токсин, але найчастіше — препарати групи пептидів, наприклад Церебролізин®. Йдеться про позитивну роль Церебролізину в поліпшенні рухової функції (рівень доказовості 1A), спритності та впевненості в собі пацієнтів під час повсякденної діяльності (рівень доказовості 1B) (Teasell et al., 2020).

В оновленій постанові Німецького товариства нейрореабілітації (DGNR, 2020) щодо реабілітації паретичної верхньої кінцівки Церебролізин® рекомендовано як частину фармакологічної реабілітації у пацієнтів після інсульту з ураженням верхньої кінцівки і порушенням моторики з початком лікування протягом перших 24–72 год після інсульту та впродовж 21 дня в/в (Platz et al., 2020). Настанови Європейської академії неврології (EAN, 2021) та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNR, 2021) щодо фармакологічної підтримки під час ранньої рухової реабілітації після гострого ішемічного інсульту рекомендують використовувати два фармакологічні засоби, а саме Церебролізин® і циталопрям. Церебролізин® у дозі 30 мл/добу в/в протягом щонайменше 10 днів рекомендовано для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього та тяжкого ступенів. Рекомендація щодо застосування Церебролізину є найсильнішою з усіх можливих завдяки системі підтвердження GRADE (метод оцінювання якості доказів і достовірності результатів). Клінічне обґрунтування свідчить, що застосування Церебролізину є еквівалентним доказам і рекомендаціям АНА (клас рекомендації II) (Beghi et al., 2021).

Церебролізин® внесено до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги (УКПМД) «Деменція», затвердженого 2016 р., та до «Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам із неврологічними, психічними та поведінковими розладами», які затверджені Асоціацією неврологів, психіатрів та наркологів 2021 року: «Застосування Церебролізину 30 мл/добу в/в якомога швидше (від 24–72 год. після інсульту) і якщо добре переноситься — протягом 21 дня додатково до реабілітації (клас рекомендації Ib; рівень доказовості B-NR)».

Висновки

Через високу частоту і несприятливий прогноз ГІІ життєво важливим є застосування ефективних ліків, які мають ендогенну активність, для поліпшення неврологічних і когнітивних функцій. Мультимодальна та плейотропна дія Церебролізину забезпечує нейропротекцію і тривалу регенерацію (Muresanu et al., 2019). Для введення Церебролізину не існує обмежень у часі, він має високий профіль безпеки та добре переноситься пацієнтами. Є низка клінічних доказів, що Церебролізин® захищає мозок від впливу ішемічного каскаду та підтримує весь процес реорганізації нейронів, роблячи значний внесок в арсенал фармакологічних препаратів, які застосовують при лікуванні та відновленні пацієнтів з інсультом (Muresanu et al., 2019; Muresanu, 2007; Brainin, 2018). Поповнення та систематизація сукупності доказів ефективності Церебролізину за ішемічного інсульту дає змогу вдосконалити рекомендації щодо застосування препарату в клінічній практиці (Teasell et al., 2020; Platz et al., 2020; Beghi et al., 2021).