EVER PHARMA

Нейротрофическая терапия при ТПГМ

Механизм действия

Клинические выгоды

Доказательная база

Травматическое повреждение головного мозга (ТПГМ)

- **Травматическое повреждение головного мозга (ТПГМ)** ежегодно поражает более 10 млн человек по всему миру
- **Наиболее высокая частота ТПГМ отмечена среди молодых** (15–25 лет) и пожилых (75 лет и более) людей

По состоянию на сегодняшний день
нет эффективной лекарственной терапии, которая была бы официально одобрена для лечения ТПГМ!

А. Альварез. Пептидергические средства в лечении ТПГМ, - МНЖ, №3 (57), 2013

Проблемы лечения ТПГМ

- **Большая часть терапевтических средств для лечения ТПГМ, исследованных к сегодняшнему дню, оказалась неэффективной**, возможно, из-за того, что все они были нацелены на один патогенетический фактор, в то время как ТПГМ включает в себя множество клеточных и молекулярных механизмов

- **Многофункциональные препараты, оказывающие влияние на ряд патофизиологических путей ТПГМ, являются лучшей терапевтической альтернативой для лечения ТПГМ**

А. Альварез. Пептидергические средства в лечении ТПГМ, - МНЖ, №3 (57), 2013

Перспективы лечения ТПГМ

«Поскольку было показано, что **пептид-опосредованные** механизмы влияют на большинство процессов вторичного повреждения ГМ и нейрорепарацию после ТПГМ, то **мультимодальные пептидергические средства могут оказаться хорошим вариантом для эффективного лечения пациентов с ТПГМ»**

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПРАКТИКУЮЩЕМУ НЕВРОЛОГУ
/TO PRACTICING NEUROLOGIST/

УДК 616.831-001-085.214.31

X. ANTON ALVAREZ[1], JESUS FIGUEROA[2], DAFIN MURESANU[3]
[1] Medinova Institute of Neurosciences, A Coruna, Spain
[2] Rehabilitation Department, Santiago University Hospital, Santiago de Compostela, Spain
[3] Department of Neurology, University of Medicine & Pharmacy «Iuliu Hatieganu», Cluj-Napoca, Romania

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. Альварез. Пептидергические средства в лечении ТПГМ, - МНЖ, №3 (57), 2013

Церебролизин®

нейротрофический препарат для мультимодального лечения ТПГМ

EVER PHARMA

Церебролизин®

- Церебролизин – это рецептурный препарат на основе нейропептидов, полученный из очищенных белков мозга
- Церебролизин отнесен к группе нейротрофических лекарственных средств, так как он имеет характеристики, подобные эндогенным нейротрофическим факторам (НТФ)

Монография по препарату Церебролизин, 2010

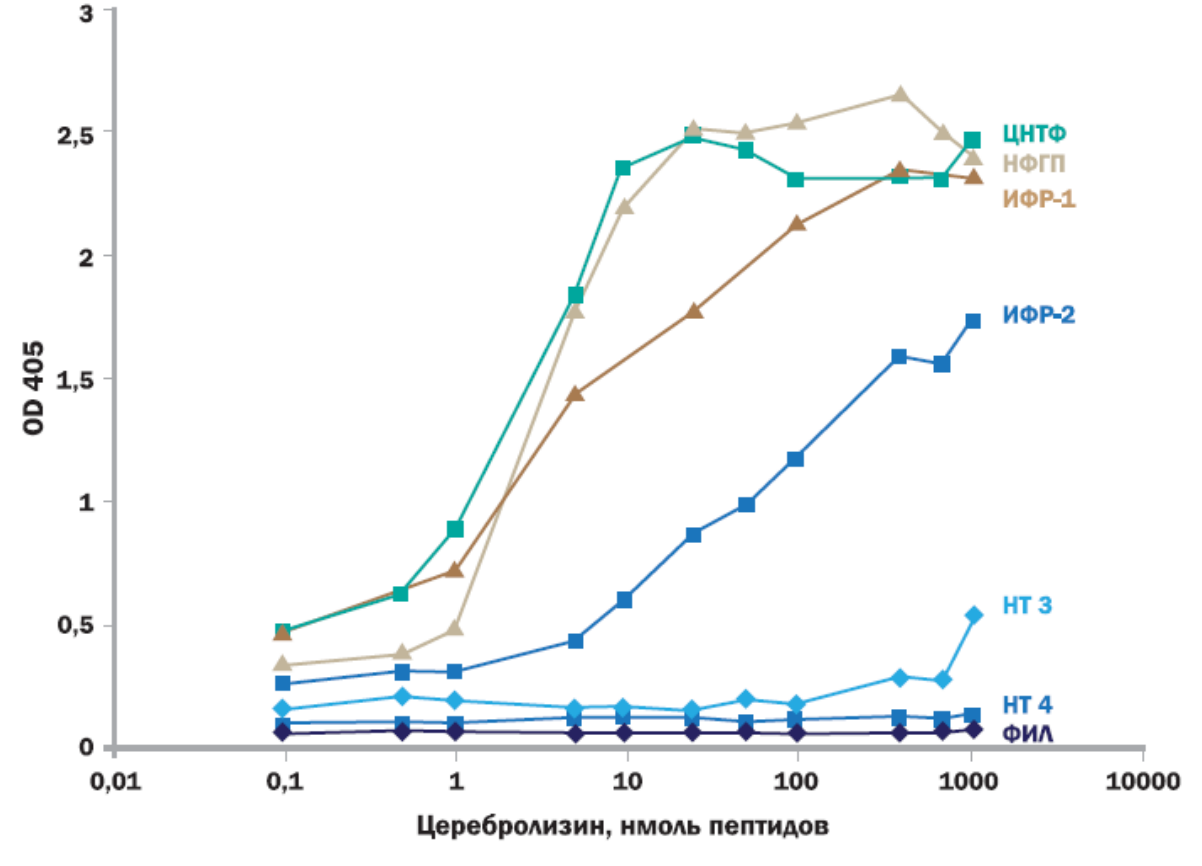
EVER NEURO PHARMA

Фрагменты НТФ в Церебролизине®

НТФ-подобные нейропептиды, выявленные в Церебролизине:
ЦНТФ – цилиарный нейротрофический фактор (Ciliary Neurotrophic Factor – CNTF);
НФГП – нейротрофический фактор глиального происхождения (Glial Cells Derived Neurotrophic Factor – GDNF);
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like Growth Factor 1 – IGF-1);
ИФР-2 – инсулиноподобный фактор роста 2 (Insulin-like Growth Factor 2 – IGF-2)

Выявление НТФ-подобных нейропептидов методом ELISA

3. Chen H et al., Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. Neurobiology of Aging 2007;28(8):1148-11623



Монография по препарату Церебролизин, 2010

EVER PHARMA

Механизм нейротрофического действия

ПАТОЛОГИЯ

Нейротрофическая регуляция – часть эндогенной системы защиты нервной ткани от негативных влияний при неврологических заболеваниях

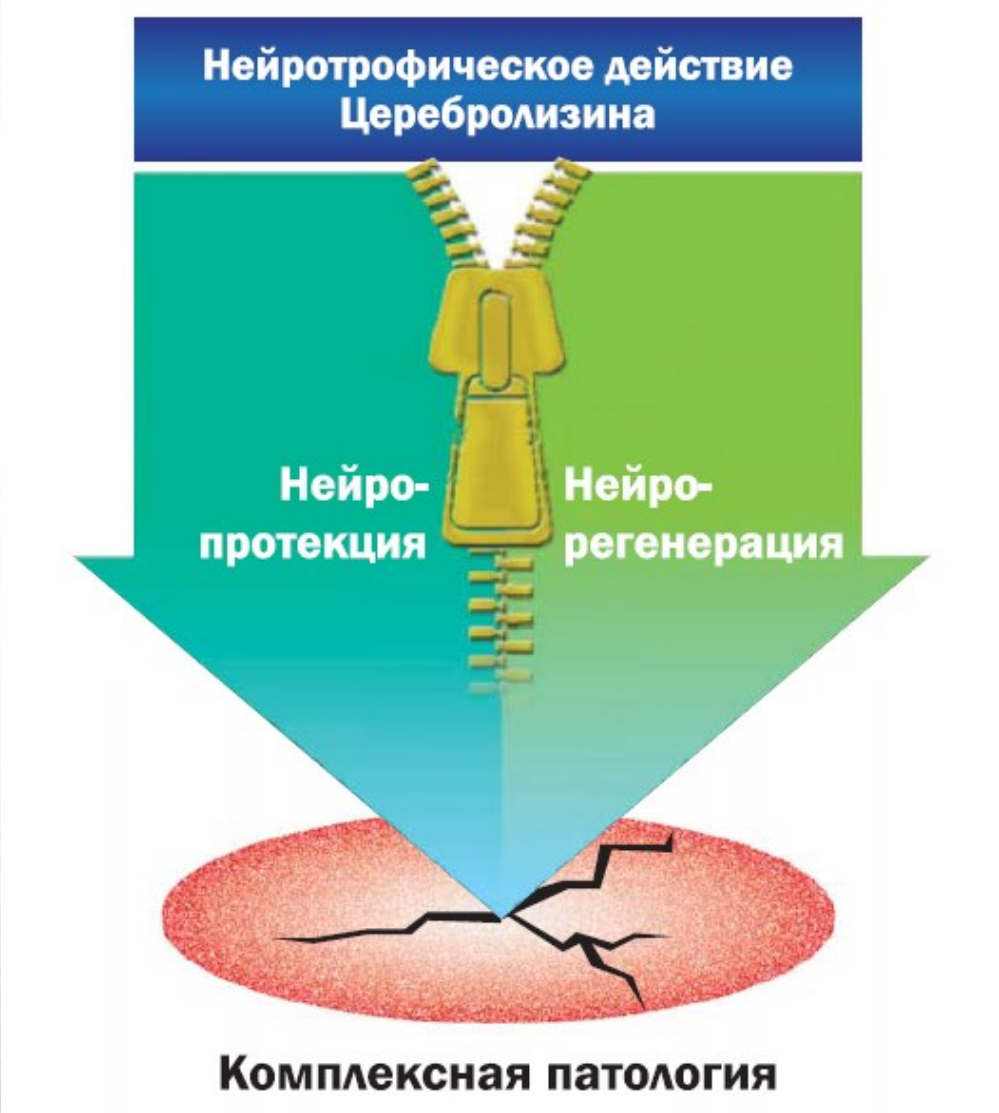
НОРМА

Нейротрофическая регуляция управляет правильной экспрессией нейрональных ДНК и поддерживает нервные функции на нормальном физиологическом уровне

Монография по препарату Церебролизин, 2010

EVER PHARMA

Мультимодальное действие Церебролизина®



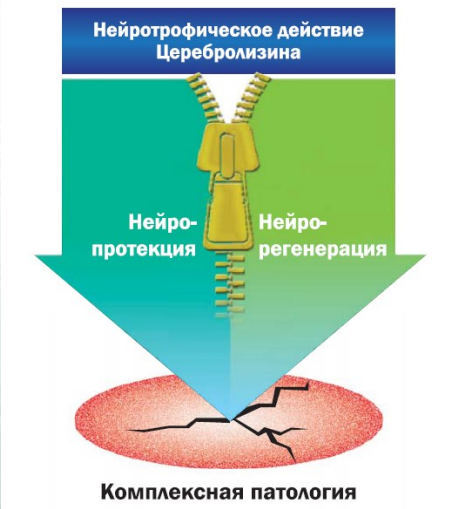
Монография по препарату Церебролизин, 2010

EVER PHARMA

Мультимодальное действие Церебролизина®

Терапия на основе нейротрофических факторов
противодействует патологическим изменениям двумя путями:

- нейропротекция – защита нейронов от прямого повреждения и некроза наряду с предотвращением развития апоптозоподобных процессов;
- нейрорегенерация – запуск процессов нейропластичности и нейрогенеза в поврежденной области центральной нервной системы (ЦНС).



Монография по препарату Церебролизин, 2010

EVER PHARMA

Мультимодальное действие Церебролизина®

Монография по препарату Церебролизин, 2010

Доказательная база Церебролизина® при ТПГМ

Дизайн исследования	Характеристика исследования	Схема лечения	Основные исходы
Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование			
König и соавт., 2006 [192]	Острое умеренное и тяжелое ТПГМ (GCS: 4–11) Церебролизин® (Ever Neuro Pharma GmbH, Унтерах, Австрия; n = 22), плацебо (n = 22) Конечная точка: 3 недели Период наблюдения: неделя 6 и 9	Ежедневные (21 день) в/в инфузии Церебролизина 50 мл или плацебо пациентам, госпитализированным в течение 6 ч после ТПГМ	Конечная точка: нет различий по шкалам GCS и CGI; более быстрое улучшение по шкалам GCS (p = 0,007) и SKT (p = 0,030) в группе Церебролизина Период наблюдения: превосходство Церебролизина по шкале SKT (неделя 6: p = 0,045; неделя 9: p = 0,024)
Проспективное открытое исследование: рандомизация относительно плацебо			
Wang и соавт., 1998 [193]	Острое ТПГМ (среднее значение GCS: 9) Церебролизин (n = 111; 68 случаев с оперативным вмешательством), плацебо (n = 89; 52 случая с оперативным вмешательством) Конечная точка: день 10	Ежедневные (10 дней) в/в инфузии Церебролизина 20 мл (10 мл у детей) или плацебо (5% раствор глюкозы, 250 мл) Начало терапии в течение 24 ч после ТПГМ	У большего количества пациентов (p < 0,05) в группе Церебролизина повышался общий уровень сознания (с операцией: 65 и 38%; без операции: 51 и 32%) и улучшалось значение по шкале GCS (с операцией: 91 и 62%; без операции: 91 и 59%)
Проспективные открытые исследования: рандомизация относительно стандартной базовой терапии			
Duma и Mutz, 1990 [196]	Острое тяжелое ТПГМ (GCS < 9) Церебролизин плюс декстран-40 (церадекс; n = 20), стандартная терапия (n = 20) Конечная точка: выписка из стационара	Четыре в/в инфузии в день (до выписки из стационара) Церебролизина 10 мл плюс декстран-40 250 мл в дополнение к стандартной терапии по сравнению с назначением только стандартной терапии	Назначение церадекса было связано с более ранней выпиской из стационара (p < 0,01), достоверным улучшением церебрального перфузионного давления (p < 0,01) и уменьшением быстрой утомляемости (p < 0,05) Три пациента умерло в каждой группе
Fei и Shenyui, 1992 [194]	Острое тяжелое ТПГМ (GCS: 5–8) Церебролизин (n = 20), базовая терапия (n = 20) Конечная точка: день 7 Период наблюдения: 6–9 месяцев после ТПГМ	Ежедневные (7 дней) в/в инфузии Церебролизина в дополнение к базовой терапии по сравнению с назначением только базовой терапии Начало лечения в течение 24 ч после ТПГМ	Конечная точка: в группе Церебролизина достоверное снижение уровня МДА (p < 0,05) и улучшение значений по шкале GCS (p < 0,05) Период наблюдения: лучшие исходы в группе с Церебролизином (GOS: p < 0,05)
Zhou и Yang, 1993 [195]	Легкое, умеренное и тяжелое ТПГМ Церебролизин (n = 30), базовая терапия (n = 30) Конечная точка: день 15	Ежедневные (10–15 дней) в/в инфузии Церебролизина 20–30 мл в дополнение к базовой терапии по сравнению с назначением только базовой терапии Начало лечения в течение 24 ч после ТПГМ	При оценке конечной точки было отмечено достоверное улучшение (p < 0,05) значений по шкале GCS и слуховых вызванных потенциалов в группе Церебролизина

А. Альварез. Пептидергические средства в лечении ТПГМ, - МНЖ, №3 (57), 2013

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2015, *14*, 000-000 1

A Retrospective, Multi-Center Cohort Study Evaluating the Severity-Related Effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in Traumatic Brain Injury

D.F. Muresanu[*,1,2], A.V. Ciurea[3], R. M. Gorgan[4], E. Gheorghita[5], S. Florian[6], H. Stan[6], A. Blaga[6], N. Ianovici[7], St. M. Iencean[8], D. Turliuc[7], H. B. Davidescu[9], C. Mihalache[10], F. M. Brehar[4], A.S. Mihăescu[11], D.C. Mardare[11], A. Anghelescu[11], C. Chiparus[11], M. Lapadat[11], V. Pruna[5], D. Mohan[12], C. Costea[13], D. Costea[13], C. Palade[1], N. Bucur[5], J. Figueroa[14,15] and A. Alvarez[14,16]

Д. Мурешану и соавт.

Ретроспективное мультицентровое когортное исследование влияния Церебролизина® на клинические исходы ЧМТ в зависимости от степени тяжести травмы

2015

EVER PHARMA

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

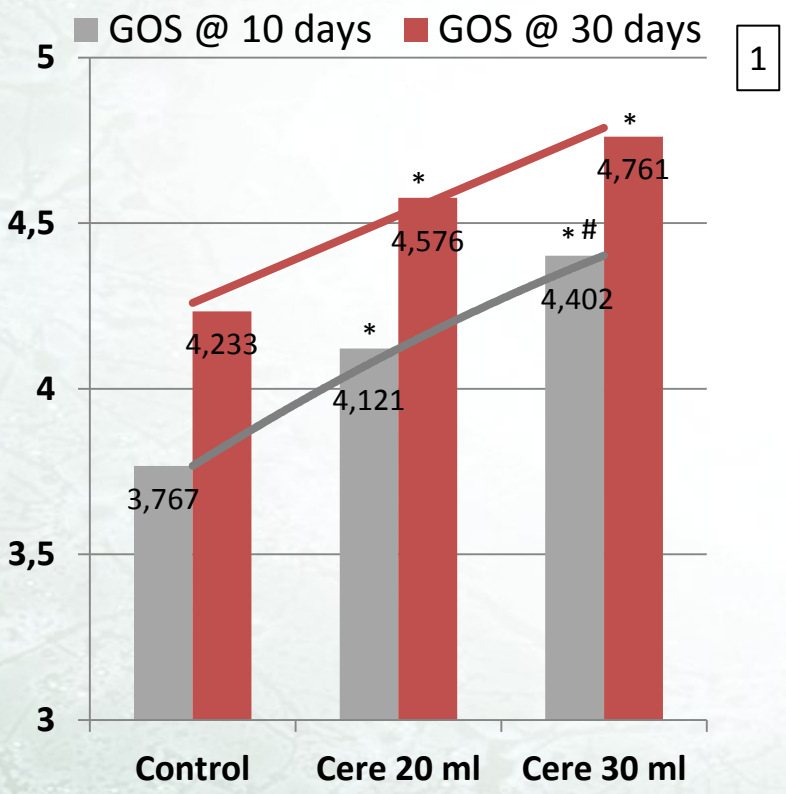
ДИЗАЙН

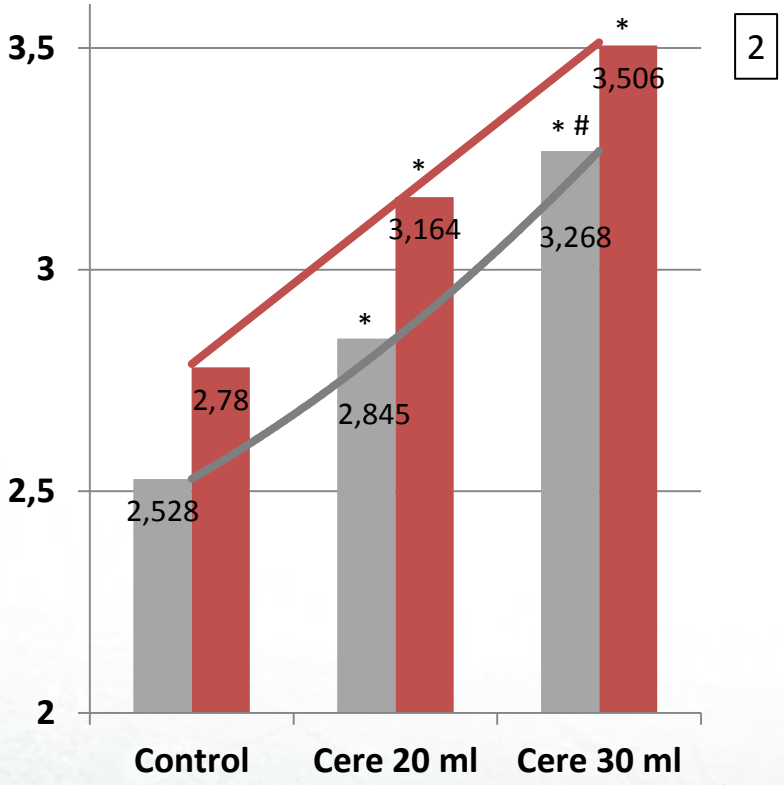
- 7 769 пациентов (2005-2010)
  в 10 нейрохирургических клиниках Румынии
- Церебролизин® получали 1 618 пациентов
  (стандартная адъювантная терапия)
- Все пациенты получали Церебролизин 20-30 мл в сутки,
  начиная с первых 48 часов после травмы
- Оценка общих исходов, когнитивного восстановления
  через 10 и 30 дней после травмы

D. Muresanu et al. Retrospective, Multi-Center, Cohort Study Evaluating Severity-Related effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in TBI.
CNS & Neurological Diseases, Drug Targets, 2015, 14

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Шкала исходов Глазго (GOS) при умеренно тяжелых[1] и тяжелых[2] ТПГМ





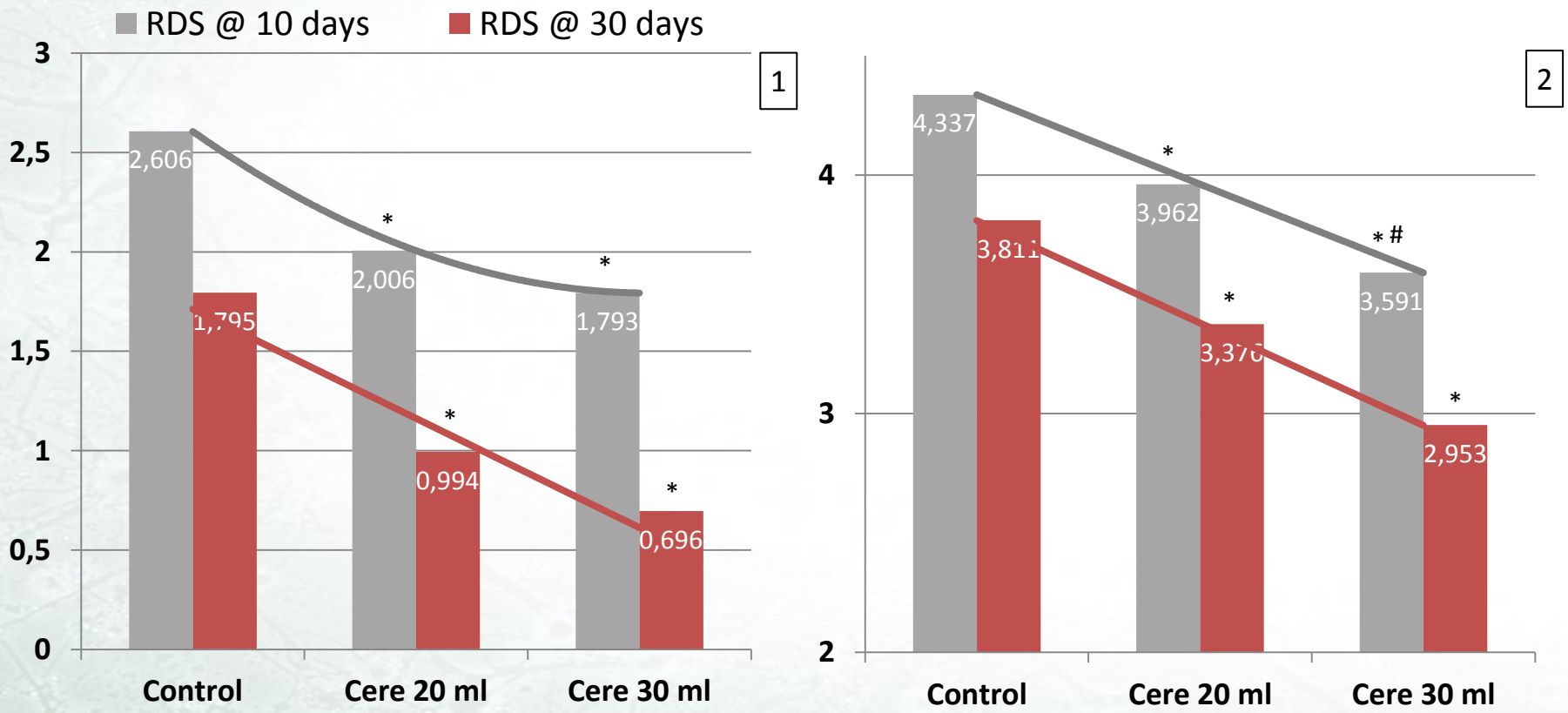
*p<0.01 vs. Control
#p<0.01 vs. 20ml

- **Значительно лучшее восстановление в группе Церебролизина®** на **день 10** и **день 30** → **Ранняя реабилитация!**
- **Доза 30 мл ведет к улучшению** на 0.5[1]-0.75[2] п. в сравнении с плацебо → **Достоверно большая эффективность!**

D. Muresanu et al. Retrospective, Multi-Center, Cohort Study Evaluating Severity-Related effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in TBI. *CNS & Neurological Diseases, Drug Targets, 2015, 14*

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Модифицированная шкала инвалидности Ренкина (RDS) при умеренно тяжелых[1] и тяжелых[2] ТПГМ



*p<0.01 vs. Control
#p<0.01 vs. 20ml

- **Значительно лучшее восстановление в группе Церебролизина®** на **день 10** и **день 30** → **Ранняя реабилитация!**
- **Доза 30 мл ведет к улучшению** на 0.86[2]-1.1[1] п. в сравнении с плацебо → **Достоверно большая эффективность!**

D. Muresanu et al. Retrospective, Multi-Center, Cohort Study Evaluating Severity-Related effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in TBI. *CNS & Neurological Diseases, Drug Targets, 2015, 14*

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ЦЕРЕБРОЛИЗИН® УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ ПОСЛЕ ТПГМ[1]

- **Дополнительное назначение Церебролизина® в дозах 20-30 мл в сутки достоверно улучшает клиническое восстановление у пациентов с ТПГМ**
  достоверное улучшение по Шкале исходов Глазго и Модифицированной шкале инвалидности Ренкина
  - на 10 день при легкой степени тяжести
  - на 10 и 30 день при умеренно тяжелой и тяжелой степени ТПГМ
- **Выраженная ранняя реабилитация**
- **Более высокая доза 30 мл более эффективна**
- **Более длительный курс лечения ассоциируется с лучшим исходом**
- **Безопасен и хорошо переносим**

Эти результаты совпадают с данными исследований при инсульте:

CERELYZE[2] = более быстрая реабилитация

CASTA[3] и ECOMPASS[4] = более выраженный эффект при более тяжелых нарушениях

1. D. Muresanu et al. Retrospective, Multi-Center, Cohort Study Evaluating Severity-Related effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in TBI. *CNS & Neurological Diseases, Drug Targets, 2015, 14*
2. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D; 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*
3. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein NM, 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*
4. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology (2016); 16:31*

Исследование Института Нейрохирургии

им. акад. Ромоданова НАМН Украины

БІЛОШИЦЬКИЙ В.В., ГУК А.П., БОНДАР Т.С., СТЕПАНЕНКО І.В., СОЛОНОВИЧ А.С.
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна

ОПТИМІЗАЦІЯ КОГНІТИВНОЇ НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ БОЙОВИМИ ТРАВМАТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

- 28 пациентов с последствиями боевой ЧМТ средней степени тяжести (3 мес -1.5 года)
- 89 % имели когнитивные нарушения (шкала MMSE)
- Все пациенты получали Церебролизин 20 мл в сутки, 10-14 дней
- Комплексная оценка когнитивного восстановления (MMSE, КЭЭГ)

РЕЗУЛЬТАТЫ

- Церебролизин улучшает когнитивное восстановление (шкала MMSE)
- Церебролизин улучшает характеристики альфа-ритма на КЭЭГ
- Доказанная эффективность у пациентов с последствиями боевой ЧМТ

Присутствие Церебролизина® в международных рекомендациях

Церебролизин® рекомендован для клинического применения Канадским агентством доказательной медицины при умеренном тяжелом повреждении мозга

(The ERABI Research Group. Evidence-based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury)

The Evidence-Based Review of Moderate To Severe Acquired Brain Injury (ERABI), Executive Summary – V9, Update December 2013. *http://www.abiebr.com/*

Evidence-Based Review of
Moderate to Severe
Acquired Brain Injury

РЕКОМЕНДАЦИИ
Канадского агентства доказательной медицины ERABI (2013)

	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Conflicting
Cerebrolysin may be beneficial for the improvement of cognitive functioning following brain injury.					X	
Citicoline has not been shown to enhance functional or cognitive functioning in individuals who have sustained a TBI.		X				

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®
может улучшать исходы и когнитивные функции
после перенесенного ТПГМ

ЦИТИКОЛИН
не показал влияние на функциональное и когнитивное
восстановление после ТПГМ

The Evidence-Based Review of Moderate To Severe Acquired Brain Injury (ERABI), Executive Summary – V9, Update December 2013. *http://www.abiebr.com/*

Применение Церебролизина® при ТПГМ обеспечивает

- **Более быстрое и выраженное клиническое восстановление[1,2,5]**
  - восстановление сознания/бодрствования ($p < 0,001$),
  - снижение общей тяжести заболевания по шкале GCS ($p < 0,01$),
  - улучшение таких пунктов по шкале GCS, как «открытие глаз» ($p < 0,05$), «наилучший вербальный ответ» ($p < 0,05$) и «наилучший моторный ответ» ($p < 0,01$)
  - ранняя реабилитация и достоверное улучшение по шкалам GOS и RDS
- **Более выраженное когнитивное улучшение[1,6]**
  по данным краткого синдромального теста/SKT ($p < 0,05$)
- **Более ранняя выписка из стационара[3]**
  по сравнению со стандартной терапией (9,9 и 12,7 дня; $p < 0,01$)
- **Позитивное влияние неотложной терапии на отсроченные исходы[4]**,
  оцененные по шкале исходов Глазго (GOS) спустя 6–9 месяцев после тяжелого ТПГМ

1. König P, Waanders R, Witzmann A *et al. Cerebrolysin in traumatic brain injury. A pilot study of a neurotrophic and neurogenic agent in the treatment of acute traumatic brain injury. J. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 7(3), 12–20 (2006).*
2. Wang M, Liu S, Xie C. The effect observation of head injury treated with Cerebrolysin. *J. Xian Med. Univ. 19(4), 2–4 (1998).*
3. Duma St, Mutz N. Efficacy of a peptide-dextran combination (CEREDEX) in the treatment of brain injuries. *Neuropsychiatrie 4(2), 69–72 (1990).*
4. Fei Z, Shenyui YI. Changes of free radicals in the plasma of patients with craniocerebral trauma and therapeutic effect of Cerebrolysin. *Chinese J. Nerv. Mental Dis. 18, 6 (1992).*
5. D. Muresanu et al. Retrospective, Multi-Center, Cohort Study Evaluating Severity-Related effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in TBI. *CNS & Neurological Diseases, Drug Targets, 2015, 14*
6. Білошицький В. В., Гук А. П. Оптимізація когнітивної нейрореабілітації пацієнтів із бойовими травматичними ураженнями головного мозку. *МНЖ. №5(83), 2016*

Применение Церебролизина® при ТПГМ обеспечивает

- **Достоверный дозо- и курсо-зависимый эффект [5]**
  - более полное функциональное восстановление в группе пациентов с тяжелой и средней степени тяжести ЧМТ, получавших Церебролизин 30 мл в сутки
  - более длительный курс лечения ассоциируется с лучшим исходом

- **Высокую степень безопасности [1-6]**
  - низкий уровень побочных эффектов
  - отсутствие анафилактических реакций или судорог

- **Соответствие лечения Рекомендациям Канадского агентства доказательной медицины / ERABI (2013)[7]**

1. König P, Waanders R, Witzmann A *et al. Cerebrolysin in traumatic brain injury. A pilot study of a neurotrophic and neurogenic agent in the treatment of acute traumatic brain injury. J. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 7(3), 12–20 (2006).*
2. Wang M, Liu S, Xie C. The effect observation of head injury treated with Cerebrolysin. *J. Xian Med. Univ. 19(4), 2–4 (1998).*
3. Duma St, Mutz N. Efficacy of a peptide-dextran combination (CEREDEX) in the treatment of brain injuries. *Neuropsychiatrie 4(2), 69–72 (1990).*
4. Fei Z, Shenyui YI. Changes of free radicals in the plasma of patients with craniocerebral trauma and therapeutic effect of Cerebrolysin. *Chinese J. Nerv. Mental Dis. 18, 6 (1992).*
5. D. Muresanu et al. Retrospective, Multi-Center, Cohort Study Evaluating Severity-Related effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in TBI. *CNS & Neurological Diseases, Drug Targets, 2015, 14*
6. Білошицький В. В., Гук А. П. Оптимізація когнітивної нейрореабілітації пацієнтів із бойовими травматичними ураженнями головного мозку. *МНЖ. №5(83), 2016*
7. The Evidence-Based Review of Moderate To Severe Acquired Brain Injury (ERABI), Executive Summary – V9, Update December 2013. *http://www.abiebr.com/*

Лечение ТПГМ: проблемы и перспективы

- **Все препараты, нацеленные на борьбу с одним патогенетическим фактором ТПГМ, оказались неэффективны** именно потому, что ТПГМ включает в себя множество клеточных и молекулярных процессов

- Научные данные в отношении патофизиологии и лечения ТПГМ, подтверждают целесообразность разработки **мультимодальных средств для лечения ТПГМ**

- Поскольку **пептид-опосредованные механизмы** влияют на большинство процессов вторичного повреждения головного мозга и нейрореабилитаицю после ТПГМ, то **мультимодальные пептидергические средства являются хорошим терапевтическим вариантом**

- **Назначение Церебролизина** связано с более быстрым и выраженным клиническим восстановлением, сокращением времени госпитализации и более благоприятными долгосрочными исходами у пациентов с ТПГМ (в том числе, лучшим восстановлением когнитивных функций)

А. Альварез. Пептидергические средства в лечении ТПГМ, - МНЖ, №3 (57), 2013