

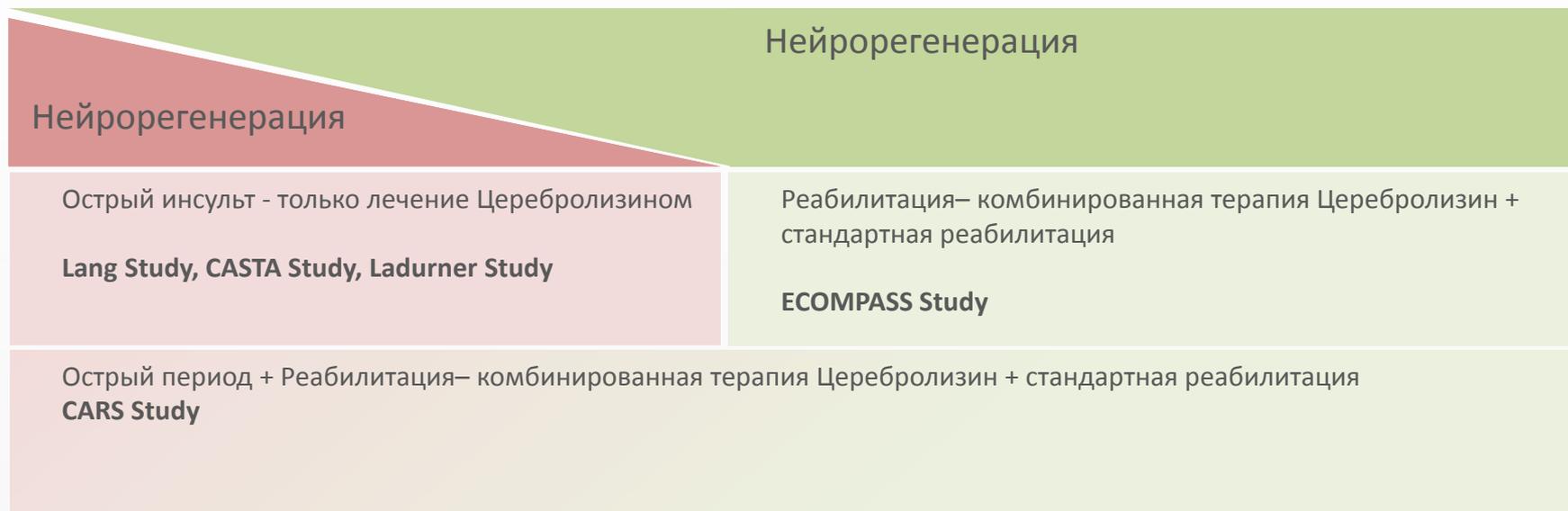
# Церебролизин - исследования в инсульте

КИЕВ

ЯНВАРЬ/ 2018

Ю. ПРЕСНЯКОВА

# Исследования Церебролизина



# Церебролизин ускоряет раннее восстановление

Stroke



НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИЯ: функциональное восстановление

Часы

Дни

Недели

Месяцы

## Раннее восстановление способствует:

- **Ранней мобилизации** – встать с постели раньше:
  - 1 неделя в постели → потеря 40% мышечной массы (statement Prof. Iglseder)
  - Длительное пребывание в постели → увеличивается риск пневмонии (Prof. Iglseder)
  - Пневмония увеличивает продолжительность пребывания в постели и увеличивает время госпитализации
  - Улучшение повседневной активности – еда, одевание, туалет ...
- **Более раннее начало реабилитации:**
  - Снижение уровня депрессии – лучшая мотивация – улучшение результатов
  - Выше оценка по индексу Бартел – выше шансы начать раннюю реабилитацию (Проф. Winkler – только Бартел  $\geq 30$  могут получить реабилитацию)
- **Уменьшение осложнений инсульта:**
  - Дисфагия
  - Пневмония
  - Афазия
  - Снижение повседневной активности
  - ...

Снижение смертности

Улучшение физиологической основы для успешной реабилитации

# Lang et al., 2013

**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**

Wilfried Lang<sup>1</sup>, Christian H. Stadler<sup>2</sup>, Zdravka Poljakovic<sup>3</sup>, David Fleet<sup>4</sup>, and the Lyse Study Group<sup>5</sup>

Публикация	International Journal of Stroke, 2013
Главный исследователь	Проф. Ланг, 14 клиник в 5 странах (Австрия, Чехия, Словакия, Словения, Хорватия)
Пациенты	Всего: 119    Церебролизин: 60    Плацебо: 59
Схема терапии	Церебролизин 30 ml + rtPA 10 дней, плацебо+ rtPA
Продолжительность исследования	Начало лечения через 1 час после rtPA. Анализ эффективности лечения на 90-й день
Первичные конечные точки	Изменение оценки по шкале национальных институтов здоровья (NIHSS), уровень функциональной недостаточности по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)

# Дизайн исследования

## Lang et al., 2013

Пациенты (119) из 14 клиник в 5 странах были включены в это исследование

### rtPA + Церебролизин / rtPA + плацебо

- Тромболизис проводился в период до 3 ч после возникновения симптомов
- Назначение Церебролизина (30 мл + 70 мл физ раствора) через 1 час после окончания введения тромболитика
- 10 дней 30 мл Церебролизин в/в

### Респондерный анализ

- NIHSS – **улучшение на 6 баллов или больше от первичной оценки** (или общая оценка 0 или 1)
  - на 2, 5, 10, 30 и 90 день
- mRS – респондеры: оценка 0 или 1; не-респондеры: оценка 2 – 6

### Анализ побочных эффектов

- Не было отличий между двумя группами

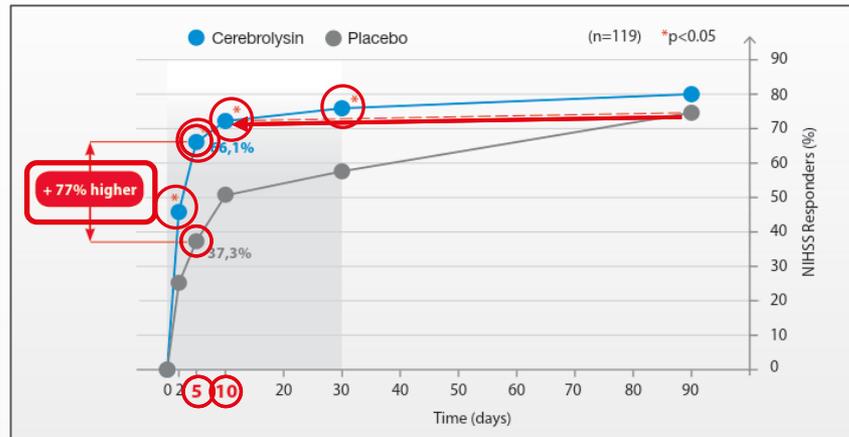
# Результаты

Lang et al., 2013

- **NIHSS респондерный анализ показал достоверно** больше пациентов с улучшением на 6 или более баллов от первичной оценки (или с оценкой от 0 до 1) на 2, 5, 10, 30 дней в группе Церебролизина
- Респондерный анализ оценки по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) продемонстрировал превосходство Церебролизина
- В группе Церебролизина наблюдалось **более раннее восстановление по всем шкалам** в сравнении с группой сравнения
- Комбинированная терапия Церебролизин + **тромболитик была безопасной** для лечения острого ишемического инсульта

# Раннее восстановление

## Lang et al., 2013, NIHSS



Респондер –  
пациент с  
улучшением оценки  
по NIHSS на 6  
пунктов либо с  
суммарной оценкой  
0 или 1

- Ранний ответ на лечение в группе Церебролизин+ rtPA в день 2, 5, 10 и 30
- Максимальная разница (+77%) на день 5, **66.1%** в группе Церебролизина против **37.3%** в группе сравнения
- Церебролизин приближает респондеров на 90 день вперед на 10 день
  - Комбинированная терапия rtPA + Cerebrolysin имеет высокий уровень безопасности и хорошо переносится

# Церебролизин улучшает раннее

## восстановление

Lang et al., 2013

### Проф. Инглседер:

Серьезная потеря мышечной массы (~ -40%) после 1 недели в постели

- Уже на 10 день в группе Церебролизина количество респондеров такое же, как в группе плацебо на 90 день  
→ более ранне начало реабилитации
- → эффекты реабилитации - **CARS и ECOMPASS**  
В группе плацебо пациенты могли начать реабилитацию не ранее чем на 30 день → худший прогноз реабилитации

### Раннее восстановление уменьшает расходы на лечение

- Более ранний перевод пациента из инсультного блока в неврологическое отделение
- Более ранняя выписка из клиники
- На 20% снижается необходимость в медсестринском уходе на дому

- Церебролизин + rtPA обеспечивает лучшие результаты **ранней реабилитации**
- **Ранняя активация и вертикализация**
- **Раннее начало реабилитации становится возможным**
- Быстрый прогресс в восстановлении мотивирует пациентов

# Ранняя реабилитация уменьшает расходы на лечение

- Пациенты в группе Церебролизина **были выписаны домой на 1 день раньше** (в среднем)
- В группе Церебролизина **только 29%** пациентов с инсультом средней тяжести и тяжелым нуждались в последующем длительном уходе **против 41%** в группе плацебо

# Дизайн исследования

## Heiss et al., 2012 (CASTA)

### Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial

Wolf-Dieter Heiss, MD\*; Michael Brainin, MD; Natan M. Bornstein, MD;  
Jaakko Tuomilehto, MD, MPolSc, PhD; Zhen Hong, MD\*; for the  
Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators

Публикация	Stroke 2012
Главный исследователь	Heiss
Пациенты	Total- <b>1070</b> CBL- 529 PL: 541
Схема терапии	Начало через 12 часов после возникновения инсульта Церебролизин <b>30 мл/день в течение 10 дней</b>
Продолжительность исследования	Оценка эффективности на 90-й день после инсульта

# Результаты

## Heiss et al., 2012 (CASTA)

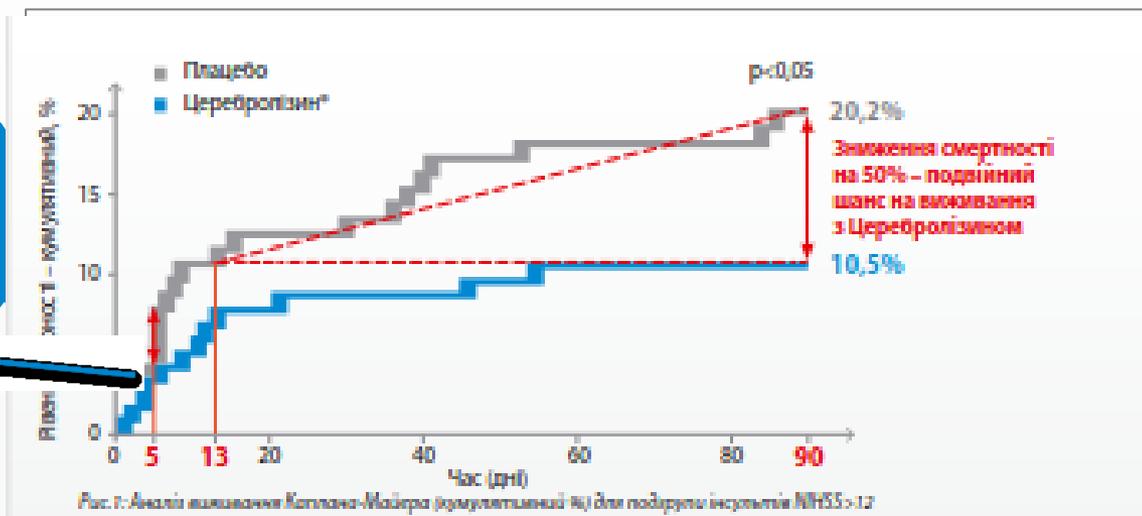
- Исследование CASTA продемонстрировало высокую безопасность Церебролизина
- Лучшие исходы у **более тяжелых пациентов\*** с ишемическим инсультом по NIHSS и mRS
- **Достоверно в 2 раза ниже уровень смертности в подгруппе \***

\*Подгруппа= NIHSS >12 = пациенты с тяжелым инсультом

# Церебролизин увеличивает в 2 раза шансы на выживание

## Heiss et al., 2012 (CASTA)

Кривые начинают разделяться на 5 день



- Достоверно в 2 раза ниже уровень смертности **10.5%** против **20.2%** в группе плацебо
- С 5-го дня достоверная разница в уровне смертности
- На **13 день** в группе плацебо уровень смертности = на 90-й день в группе Церебролизина
- Отсутствие смертности с 13 дня в группе Церебролизина, в группе плацебо уровень смертности продолжает увеличиваться

Лечение Церебролизином уже закончилось

# Больше шансов на полное восстановление

## Heiss et al., 2012 (CASTA)

### Результаты исследования

Lang et al., 2013 подтверждают это сообщение

### Проф. Ингседер:

Длительное пребывание в постели существенно повышает риск осложнений, в т.ч. пневмонии

- Ранняя активация пациента
- Снижение риска серьезных осложнений
- Раннее функциональное восстановление

Улучшение повседневной активности – самостоятельный туалет, прием пищи, одевание,...

# Original Contribution

OPEN

## Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS) A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial

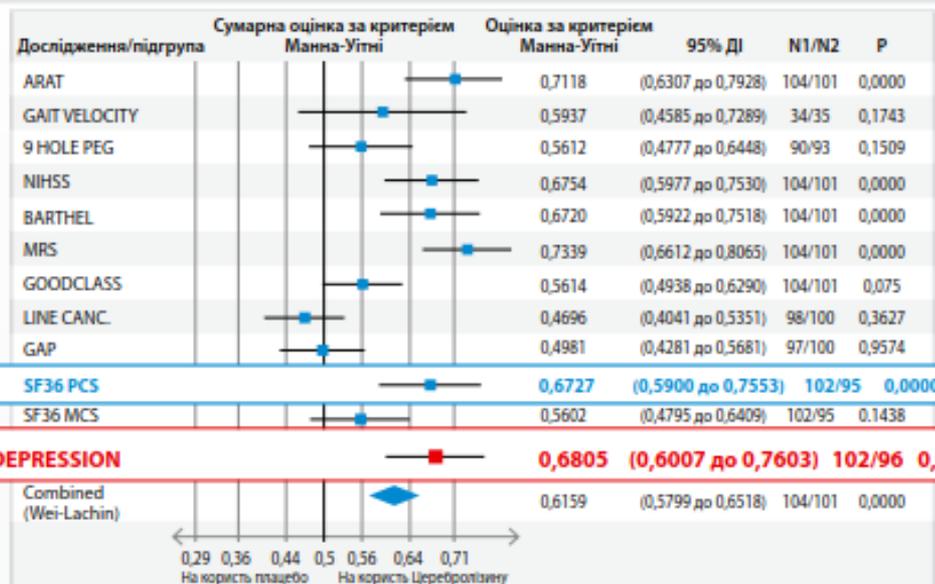
Dafin F. Muresanu, MD, PhD; Wolf-Dieter Heiss, MD; Volker Hoemberg, MD;  
Ovidiu Bajenaru, MD, PhD; Cristian Dinu Popescu, MD, PhD; Johannes C. Vester;  
Volker W. Rahlfs, PhD; Edith Doppler, PhD, Dieter Meier, MD; Herbert Moessler, PhD;  
Alla Guekht, MD, PhD, DMedSci

Публикация	Stroke, 2016
Главный исследователь	Dafin F. Muresanu
Пациенты	208 (104 - Церебролизин)
Схема лечения	30 мл/день в течение 21 дня
Продолжительность исследования	90 дней

# CARS преимущества для пациентов

1. Достоверное улучшение моторной функции верхней конечности на 88%   
Комбинированная терапия с Церебролизином достоверно улучшает моторную функцию верхней конечности (оценка по ARAT) в сравнении с стандартной реабилитацией
2. В три раза больше пациентов (+ 200%) достигает полной функциональной независимости   
Анализ оценки по mRS на 90 день
3. Выше уровень пациентов, удовлетворенных своим качеством жизни благодаря комбинированной терапии (Церебролизин и ранняя реабилитация)
  - ⇒ **Меньшая зависимость** от посторонней помощи
  - ⇒ **Ниже уровень развития пост-инсультной депрессии**  
Оценка по шкале SF36 демонстрирует высокий уровень пациентов, удовлетворенных качеством своей жизни (на 90 день после инсульта)
4. Более раннее восстановление (уже на 14-й день) снижает необходимость в посторонней помощи 

# Улучшение качества жизни (QOL)



Малюнок 1: Загальний стан пацієнтів на 90-й день.

Величина ефекту (критерій Манна-Уїтні) щодо одиночних і комбінованих (процедура Wei-Lachin) критеріїв ефективності відображає зміни в mTT-вибірці пацієнтів в порівнянні з вихідним рівнем

- ⊙ Существенное улучшение по шкале оценки **Депрессии** в группе Церебролизина
- ⊙ Ранняя независимость приводит к снижению **постинсультной депрессии (GDS\*)**
- ⊙ Существенно **лучший прогресс в ежедневной активности (SF36PCS\*\*)** снижает уровень депрессии

# Выше уровень пациентов, удовлетворенным качеством жизни CARS, Muresanu et al., 2016

## Результат ARAT/mRS/MW в CARS

Быстрый прогресс мотивирует  
пациентов

- Меньшая зависимость от посторонней помощи
- Раннее восстановление мотивирует пациентов
- Меньше уровень развития постинсультной депрессии



# Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial

G. Ladurner<sup>1</sup>, P. Kalvach<sup>2</sup>, H. Moessler<sup>3</sup>, and the Cerebrolysin Study Group<sup>4</sup>

Публикация	Journal of Neuronal Transmission, 2005
Главный исследователь	G. Ladurner
Пациенты	Всего - 146    Церебролизин - 78    Плацебо - 68
Схема лечения	50 мл/день в течение 21 дня
Первичные конечные точки	День 1, 3, 7, 14, 21, 90

# Ранняя независимость с Церебролизином

Ladurner et al., 2005

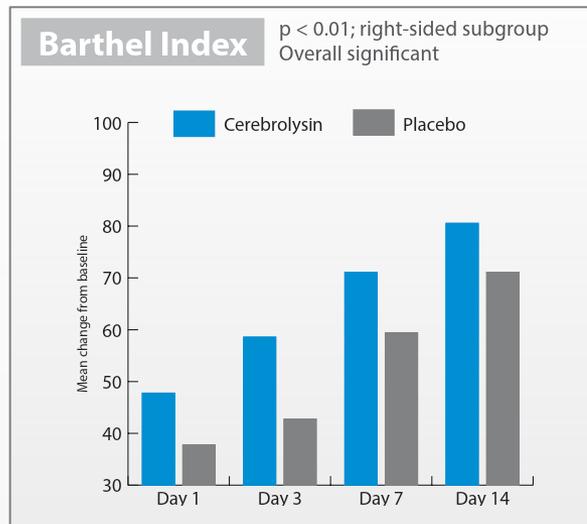
## Определение независимости

**Независимость** = Способность справляться с повседневной активностью без посторонней помощи.

# Ранняя независимость с Церебролизином

## Ladurner et al., 2005

Индекс Бартел измеряет способность справляться с повседневной активностью самостоятельно



- **Достоверное преимущество** в оценке по индексу Бартел
- Очень раннее улучшение повседневной активности (в отношении двух пунктов – самостоятельный прием пищи и туалет)
- Бартел индекс определяет **возможность реабилитации** → более раннее начало

### Проф. Винклер:

В Австрии только пациенты с оценкой по индекс Бартел  $\geq 30$  могут получать реабилитацию



# Улучшение оценки по индексу Бартел

- В некоторых странах индекс Бартел используется государственной системой здравоохранения для оценки необходимости в посторонней помощи для пациентов.
  - В Австрии, необходимый уровень для получения специализированной помощи на дому Бартел индекс 50 или ниже.
- Только пациенты с оценкой  $\geq 30$  могут получать реабилитационную терапию (проф. Винклер)

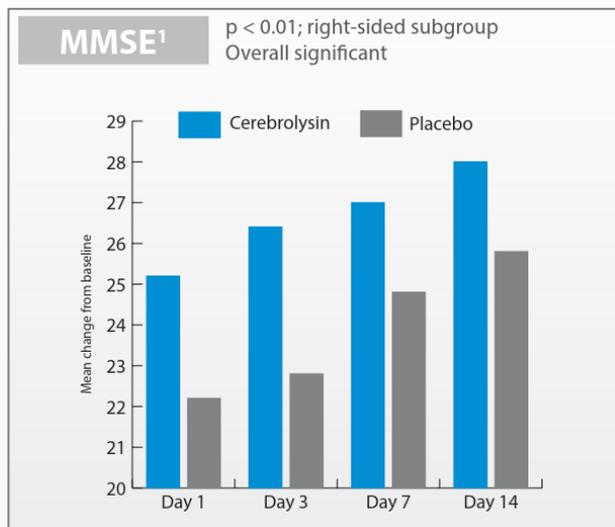


# Ранняя независимость с Церебролизином

Ladurner et al., 2005

## Когнитивные функции=

- Концентрация
- Мышление
- Память
- Ориентация
- Поведение
- Эмоциональная жизнь



MMSE\* состоит из 22 простых вопросов или заданий направленных на 5 когнитивных функций:

1. Ориентация
2. Внимание и счет
3. Повторение
4. Язык

**Достоверное улучшение по шкале MMSE\***

Очень раннее улучшение когнитивной функции

• Усиливает способность следовать инструкциям реабилитолога

Преимущества для реабилитации:

- Лучшая и понимание инструкций реабилитолога

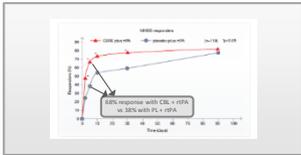
# Очень раннее улучшение повседневной активности и качества жизни

Ladurner et al., 2005

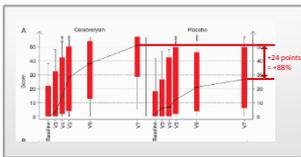
- Лучшее понимание инструкций реабилитолога
- Лучшая концентрация
- Лучшая мотивация

- Меньшая зависимость от постороннего ухода
- Улучшение когнитивной функции делает реабилитацию более эффективной
- Улучшение качества жизни

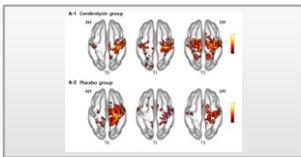
# Преимущества Церебролизина



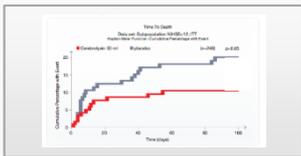
**Lang** → ранняя активация– лучшая основа для реабилитации– лучшее функциональное восстановление



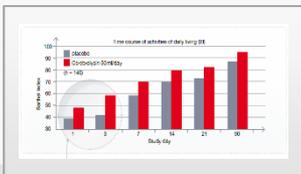
**CARS** → улучшение восстановления моторной функции



**ECOMPASS** → улучшение физиологической основы для реабилитации – начать лечение Церебролизином никогда не поздно!



**CASTA** → Церебролизин увеличивает в два раза шансы на выживание



**Ladurner** → очень раннее улучшение оценки по индексу Бартел– ведет к ранней функциональной независимости

# Включение в АНА/АSА рекомендации Ladurner et al., 2005

Stroke 

## АНА/АSА Guideline

### Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart  
Association/American Stroke Association

*The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational  
tool for neurologists.*

*Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress  
of Neurological Surgeons*

«Небольшое исследование Церебролизина, агента с потенциальными нейротрофическим и нейропротекторным эффектами, показало, что данный препарат является безопасным и может улучшать исходы лечения»

<http://stroke.ahajournals.org/content/44/3/870>

**Спасибо за внимание!**