



Тематичний номер «Інсулт»
№ 1, 2022 р.

Неврологія

Психіатрія

Психотерапія

Раннє відновлення пацієнтів після інсульту: доказова база ефективності препарату Церебролізін[®]



М. Брайнін

У світі кількість осіб, які переносять інсульт, продовжує зростати. Пріоритетне значення мають як проблеми профілактики інсульту, так і ранньої медикаментозної реабілітації. За останні декілька років у провідних країнах світу препарат Церебролізін[®] включено до клінічних настанов щодо відновлення після інсульту, які є референтними для України. Якість доказів і рекомендацій Європейської академії неврології (EAN) коментує експерт світового рівня, австрійський невролог та почесний професор Дунайського університету Кремс (Австрія), экс-президент Всесвітньої організації боротьби інсультом (WSO, 2018-2020) та Європейської організації боротьби з інсультом (ESO, 2012-2014), професор Майкл Брайнін.

? Шановний професоре Брайнін, дуже вдячні Вам за те, що знайшли час для інтерв'ю. Хотіли б обговорити з Вами фармакологічний засіб Церебролізін[®], зростання клінічної ефективності якого Ви відзначаєте і підтримуєте вже понад 20 років. Чому цей препарат становить для Вас інтерес?

Це дуже цікавий лікарський засіб. Коли я починав свій шлях у медицині багато років тому, його вже активно використовували. Але останнім часом рівень клінічної доказової бази Церебролізіну суттєво змінився, і тепер він належить до іншої категорії. На сьогодні вже накопичено дані фундаментальних досліджень, які підтверджують нейровідновлювальну дію препарату на головний мозок. До того ж проведено чимало експериментальних випробувань, які доводять, що Церебролізін[®] може бути застосований також для терапії пацієнтів, які перенесли інсульт.

? Отже, з моменту Вашої першої участі у клінічних дослідженнях ефективності Церебролізіну, наприклад у CASTA, було проведено безліч інших випробувань. Які ключові висновки було зроблено на основі їх результатів? А також які основні зміни в дизайні зумовили досягнення позитивних результатів у дослідженні CARS?

CASTA (багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Церебролізіну в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, проведене в Азії – прим. ред.) було останнім дослідженням, що включало велику кількість медцентрів і понад 1 тис. учасників (Heiss, Brainin et al., 2012). Це був кінець епохи, коли ми орієнтувалися тільки на глобальні результати, які загалом виявилися нейтральними. Проте одночасно спостерігалися й цікаві позитивні тенденції, які було покладено в основу дизайну інших випробувань, що дозволили отримати точніші результати.

Саме так було у CARS (рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні впливу Церебролізину на відновлення після інсульту – *прим. ред.*) (Muresanu et al., 2016). Зокрема, було розглянуто відновлення функції верхніх кінцівок як позитивний результат реабілітації після інсульту в пацієнтів, які отримували Церебролізін®, порівняно із групою плацебо. Як наслідок, спостерігався значущий сприятливий ефект Церебролізину в цій когорті хворих.



Як Ви поясните той факт, що поєднання стандартної програми нейрореабілітації з лікуванням Церебролізином може настільки ефективно поліпшити відновлення після інсульту?

Як я вже зазначав, це лише один із показників ефективності, але коли є можливість змодельовати клінічні реалії у дослідженні, він стає більш переконливим і здатний вплинути на загальний результат. Саме так було у дослідженні CARS, в якому поєднання стандартної програми нейрореабілітації з терапією Церебролізином забезпечило кращий клінічний результат. Тому я переконаний, що це був детально продуманий і доцільний дизайн, який згодом стали використовувати у подальших клінічних дослідженнях.



Як відомо, у 2019 р. на основі результатів цих досліджень Австрійське товариство інсульту, а потім декілька організацій з нейрореабілітації в Польщі, Німеччині та Канаді почали рекомендувати концепцію лікування, застосовану в дослідженні CARS, у своїх національних клінічних настановах. На Ваш погляд, якщо певна терапія або препарат рекомендовані в настановах різних медичних спільнот, які висновки можна зробити для фахівців з охорони здоров'я?

Добре, коли є дослідження або низка досліджень із позитивними результатами, але для їх запровадження у медичну практику потрібні клінічні рекомендації, яких дотримуються лікарі. Тому, якщо існують чіткі аргументи на користь застосування Церебролізину, це повинно бути окреслено в настановах і впроваджено у клінічну практику. Адже клінічні рекомендації – це інструмент, за допомогою якого принципи доказової медицини впроваджуються в повсякденну клінічну практику. І дуже важливо, що розробники європейських та інших настанов взяли це до уваги, оскільки процес їх створення зазвичай суворо контролюється і ретельно обговорюється.



У травні 2021 р. Європейська академія неврології (EAN*) опублікувала нові настанови з реабілітації після інсульту, в яких Церебролізін® рекомендований для застосування. Як включення Церебролізину в клінічні рекомендації цієї організації може бути інтерпретоване експертами з лікування інсульту в усьому світі?

Так, EAN протягом багатьох років використовує систему GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) – метод оцінки якості доказів і вірогідності результатів. Свого часу я брав активну участь у її впровадженні, коли очолював Комітет із розробки настанов.

Тому я маю всі підстави вважати рекомендацію із застосування Церебролізину як найбільш сильну з усіх можливих, завдяки такій досконалій системі підтвердження, як GRADE, до того ж рекомендованою Європейською академією неврології (EAN), яка представляє всю Європу.



Не вся наша аудиторія так добре знайома з системою GRADE, переважна більшість – із класифікацією Американської асоціації серця (AHA). Як можна порівняти ці дві класифікації, або ж адаптувати метод GRADE щодо класифікації АHA?

Звісно, це, так би мовити, зіткнення двох культур, і не існує загально визнаного способу переведення з однієї системи в іншу. Але клінічне обґрунтування та клінічна реальність показують, що рекомендація стосовно Церебролізину, надана згідно з методом GRADE, є еквівалентною доказам і рекомендації АHA класу II.

Церебролізін® у клінічних рекомендаціях

У рекомендаціях із фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту EAN та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNS) 2021 р. зазначено, що лише два препарати можуть поліпшити результати ранньої рухової реабілітації – Церебролізін® та циталопрам.

На основі аналізу накопичених даних щодо застосування амфетаміну, декстроамфетаміну, флуоксетину, літію, препаратів DiHuang-Yi-Zhi, MLC601 та інгібітора 5-фосфодіестерази PF-03049423 експерти дійшли висновку, що через незначну кількість і низьку якість доказів слід надати слабкі рекомендації проти застосування цих препаратів для пацієнтів на етапі ранньої моторної нейрореабілітації. При цьому вони зазначили, що результати майбутніх досліджень можуть змінити ці положення. Що стосується циталопраму, на підставі доказів середньої якості було надано рекомендацію призначати його для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після гострого ішемічного інсульту в дозі 20 мг/добу (але не 10 мг/добу).

Своєю чергою Церебролізін® продемонстрував сприятливий ефект щодо поліпшення ранньої рухової активності за тестом для оцінки функції верхньої кінцівки (ARAT), підкріплений даними високої якості (Guekht et al., 2017). Препарат покращував загальний функціональний результат у пацієнтів через один місяць після інсульту.

Дані рандомізованого клінічного дослідження (n=59) підтвердили, що через місяць після інсульту

* Європейська академія неврології (EAN) – найбільше неврологічне товариство у світі, яке налічує більш ніж 45 000 членів та представляє 47 національних товариств.

застосування Церебролізину статистично достовірно сприяло поліпшенню загального функціонального результату за модифікованою шкалою Ренкіна (Stan et al., 2017). Подібні докази високої якості при застосуванні препарату було отримано через три місяці після інсульту (Muresanu et al., 2016).

Частота серйозних побічних ефектів у дослідженні не відрізнялася між групами терапії Церебролізином та контролю, що свідчить про безпеку препарату. Експерти вважають, що включення Церебролізину до стратегії терапії має стати пріоритетним у випадках інсульту середнього і важкого ступенів (бал за NIHSS >8) (Bornstein et al., 2018).

Таким чином, призначення Церебролізину (по 30 мл внутрішньовенно впродовж щонайменше 10 днів) є доцільним для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього й важкого ступенів.

Окрім того, у Канадському науково-обґрунтованому огляді доказових даних щодо методів реабілітації після інсульту (EBRSR, 2020) оцінено ефективність методів відновлення функцій верхньої кінцівки за геміплегічної форми ураження. Для фармакотерапії використовують антидепресанти, пептиди і ботулінічний токсин, але найчастіше — препарати групи пептидів, зокрема Церебролізин®, діючими речовинами якого є низькомолекулярні нейропептиди та вільні амінокислоти.

Серед властивостей препарату варто відзначити (Muresanu et al., 2016):

- нейропротекторний ефект;
- зменшення ексайтотоксичності;
- інгібування утворення вільних радикалів;
- сприяння зниженню нейрозапалення;
- здатність впливати на апоптоз через його ефектор — протеазу кальпаїн.

Зазначається, що ефективність Церебролізину стосовно відновлення рухових функцій пацієнтів після інсульту доведено в якісних рандомізованих клінічних дослідженнях. Поєднання лікування Церебролізином зі стандартною програмою реабілітації може сприяти потенційному синергетичному ефекту в осіб із підгострою стадією інсульту.

Церебролізин® поліпшує відновлення моторної функції верхньої кінцівки (I, A), якість життя (II, A) та знижує

тяжкість інсульту (II, A). При цьому безпека при застосуванні препарату порівнянна із такою плацебо, що свідчить про сприятливе співвідношення користь/ризик. Загалом комбінування стандартної реабілітаційної терапії з Церебролізином зумовлює отримання додаткової користі для відновлення рухової функції та зміни пластичності кортикоспінального тракту в осіб із важкими порушеннями моторики внаслідок інсульту.

У рекомендаціях Робочої групи наукових медичних товариств Німеччини (AWMF, 2020) щодо реабілітаційної терапії при парезі рук після інсульту вказується, що призначення Церебролізину можна розглядати для пацієнтів із гострим та підгострим інсультом та відповідним парезом верхньої кінцівки з метою поліпшення рухової функції кисті/руки та загального функціонального відновлення (I, B). Також у документі зазначено, що профіль безпеки Церебролізину був таким, як при лікуванні плацебо. Внутрішньовенне введення препарату слід розпочинати якомога раніше (в період від 24 до 72 год після інсульту) та застосовувати щоденно протягом 21 дня (I, B).

У настанові Австрійської асоціації боротьби з інсультом (ASS, 2018) щодо постінсультної нейрореабілітації пацієнтів зазначено, що існують лікарські засоби, які можуть відігравати суттєву роль у медикаментозній нейропротекції. Зокрема, наявні підтвердження позитивного ефекту Церебролізину в дозі 30 мл протягом ≥3 тижнів під час реабілітації (II, B). Окрім того, вказується, що Церебролізин® може пришвидшити відновлення рухових розладів верхніх кінцівок після інсульту (Bornstein et al., 2018; Guekht et al., 2017).

Висновки

Таким чином, Церебролізин® — нейротрофічний препарат із мультимодальною дією, що має доведену ефективність та безпеку застосування в пацієнтів з інсультом. Він використовується у клінічній неврології у понад 50 країнах світу та включений у клінічні настанови провідних міжнародних неврологічних організацій. Препарат рекомендовано застосовувати для ранньої моторної нейрореабілітації після інсульту середнього й важкого ступеня.

Підготувала **Олександра Демецька**



ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

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-
parese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/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-re-
view/10-upper-extremity-interventions](http://www.ebrsr.com/evidence-re-
view/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. Mure-
sanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CAR5) 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 використовує Швейцарське товариство реабілітації

Церебралізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС М06ВХ. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показан-
ня:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані 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 Церебралізін® відмічаються 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.** Церебралізін® 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

Церебралізін®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.