

УДК

WON HYUK CHANG¹, CHANG-HYUN PARK¹, DEOG YOUNG KIM², YONG-IL SHIN³, MYOUNG-HWAN KO⁴, AHEE LEE⁵, SHIN YI JANG⁶, YUN-HEE KIM^{1, 5}

¹Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Center for Prevention and Rehabilitation, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Gangnam-gu, Seoul, Korea

²Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University School of Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan, Korea

⁴Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University, Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

⁵Department of Health Science and Technology, Department of Medical Device Management & Research, SAHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

⁶HVS Imaging Center, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЦЕРЕБРОЛИЗИН В СОЧЕТАНИИ С РЕАБИЛИТАЦИОННЫМИ МЕРОПРИЯТИЯМИ СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ИХ НАРУШЕНИЕМ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Резюме. Исходная информация. Церебролизин представляет собой нейропептидный препарат с нейротропным и нейровосстановительным действием. Применение препарата Церебролизин со стандартными реабилитационными мероприятиями в подостром периоде инсульта может обладать потенциальным синергетическим действием. **Целью** исследования является оценка способности препарата Церебролизин обеспечивать дополнительное улучшение двигательных функций при назначении этого препарата в комплексе с реабилитационными мероприятиями у пациентов с нарушением двигательных функций средней и тяжелой степени в подостром периоде инсульта. **Методы.** Данное исследование фазы IV было разработано как проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. В него были включены в общей сложности 70 пациентов (группа препарата Церебролизин: $n = 35$; группа плацебо: $n = 35$) с нарушением двигательных функций средней и тяжелой степени в пределах 7 дней после развития инсульта; больные были рандомизированы к применению препарата Церебролизин либо плацебо в течение 21 дня в дополнение к стандартным реабилитационным мероприятиям. Оценка состояния пациентов проводилась на исходном уровне, непосредственно после завершения лечения, а также через 2 и 3 месяца после развития инсульта. Пластичность двигательной сети оценивали при помощи диффузионно-тензорной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя. **Результаты.** В обеих группах лечения было продемонстрировано значимое улучшение двигательных функций ($p < 0,05$); тем не менее значимое различие между группами отсутствовало. Среди перенесших инсульт пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени в группе препарата Церебролизин отмечено значительно более выраженное улучшение двигательных функций по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Действие препарата Церебролизин было продемонстрировано в виде ограничения прироста кортикоспинальной диффузии и восстановления сенсомоторной связности. **Вывод.** Показано, что сочетание стандартной

реабилитационной терапии с применением препарата Церебролизин в подостром периоде инсульта оказывает дополнительную пользу в отношении восстановления двигательных функций и пластических изменений кортикоспинального тракта у пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени.

Ключевые слова: Церебролизин, визуализация, восстановление двигательных функций, реабилитация, инсульт, лечение в подостром периоде.

Введение

Нарушение двигательных функций является основной причиной неспособности перенесших инсульт пациентов вести полноценную повседневную деятельность [1]. Многие подходы к реабилитации направлены на улучшение восстановления двигательных функций у перенесших инсульт больных, однако их эффективность ограничена, особенно при нарушении двигательных функций тяжелой степени [2]. Естественная физиологическая и анатомическая пластичность способствует достижению значительных успехов в восстановлении двигательных функций после инсульта; золотым стандартом реабилитации после инсульта является сочетание специализированных упражнений и общих аэробных нагрузок [3]. В частности, подострый период инсульта является критическим промежутком времени, в течение которого головной мозг наиболее восприимчив к влиянию реабилитационной терапии [4–6].

Церебролизин (EVER Neuro Pharma GmbH, Австрия) представляет собой нейропептидный препарат, состоящий из низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот и обладающий нейропротекторным и нейровосстановительным действием [7]. В недавно опубликованных исследованиях была продемонстрирована тенденция к развитию более благоприятных исходов у пациентов с острым инсультом при применении препарата Церебролизин [8, 9]. В частности, показано, что Церебролизин усиливает нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа [10], что свидетельствует о способности данного препарата повышать регенеративный потенциал головного мозга после повреждения. Положительная регуляция нейрогенеза является естественным процессом, она играет важную роль в восстановлении неврологических функций после перенесенного ишемического инсульта [7]. Таким образом, Церебролизин может обладать способностью ускорять данный процесс при инсульте. Более того, отмечено нейротропное действие препарата Церебролизин, реализующееся посредством имитации эффектов естественных нейротрофических факторов, в дополнение к уже упомянутым эффектам [11]. Принимая во внимание то, что в подостром периоде инсульта протекают быстрые и широкомасштабные процессы естественной адаптации к повреждениям [4–6], данный период является наиболее подходящим временным окном для усиления нейротрофического действия такого лекарственного средства с направленным действием, как Церебролизин. Тем не менее до настоящего времени не проводились клинические исследования подострого

периода инсульта, в которых изучалось бы возможное синергетическое действие препарата Церебролизин со стандартными реабилитационными мероприятиями.

Целью данного исследования была оценка эффективности препарата Церебролизин в аспекте обеспечения дополнительного улучшения двигательных функций при добавлении его к реабилитационной терапии у пациентов с нарушением двигательных функций средней и тяжелой степени в подостром периоде инсульта. Данные о влиянии препарата Церебролизин на нейропластичность изучались при помощи функциональных нейровизуализирующих методик.

Методы

Участники

Пациенты включались в исследование в пределах первых 7 дней после развития инсульта при соответствии следующим критериям: наличие первичного коркового, подкоркового либо корково-подкоркового одностороннего инфаркта, подтвержденного при помощи компьютерной либо магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга; нарушение двигательных функций средней и тяжелой степени (общая оценка по шкале Fugl-Meyer (OFM) 0–84) [12]; госпитализация; возраст от 18 до 80 лет.

Критерии исключения: прогрессирующий либо нестабильный инсульт; установленное ранее серьезное неврологическое либо психиатрическое заболевание в активной фазе; наличие в анамнезе серьезной алкогольной либо наркотической зависимости в пределах 3 предшествующих лет; поздние стадии заболеваний печени, почек, сердца либо легких; наличие терминального медицинского диагноза с ожидаемой продолжительностью жизни < 1 года; выраженное нарушение сознания на момент рандомизации (≥ 2 баллов по пункту 1a шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)); беременность либо кормление грудью; любое состояние, являющееся противопоказанием к назначению препарата Церебролизин, включая аллергию на Церебролизин; участие в другом исследовании инсульта; патологические данные лабораторных исследований либо сердечно-легочная патология, влияющая на проведение физиотерапии; наличие в анамнезе назначения препаратов, содержащих белок свиного мозга. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие; протокол исследования был одобрен экспертными советами организаций (ЭСО) каждого из участвующих центров

(ЭСО медицинского центра Samsung (2010-09-084, ведущий этический комитет), ЭСО госпиталя Severance (4-2012-0308), ЭСО госпиталя Yangsan Пусанского национального университета (02-2010-057) и ЭСО госпиталя национального университета Чонбука (2010-10-154)).

Дизайн исследования

Данное исследование фазы IV было разработано как проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Скрининговый визит проводился в пределах 7 дней после развития инсульта; в ходе визита в соответствующую документацию вносились демографические данные, медицинский анамнез, данные физикального обследования и лабораторных исследований. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы к применению препарата Церебролизин либо плацебо в течение 21 дня (дни 8–28) в качестве дополнения к стандартным реабилитационным мероприятиям. Церебролизин назначался один раз в сутки в дозировке 30 мл, до введения препарат разводился физиологическим раствором (общий объем раствора для инфузии составлял 100 мл) и вводился посредством внутривенной инфузии в течение 30 минут. Пациенты из группы плацебо вместо раствора препарата Церебролизин получали 100 мл физиологического раствора. Кроме того, все пациенты проходили стандартную программу реабилитации, включавшую 2 часа физиотерапии и 1 час трудовой терапии ежедневно по будням (с понедельника по пятницу). До включения в исследование все пациенты выполняли в палатах упражнения с допустимой для пассивных движений амплитудой, комплексные реабилитационные мероприятия не проводились. После оценки на исходном уровне (день 8; T0) эффективность и безопасность препарата оценивали незамедлительно после завершения лечения (день 29; T1; конечная точка исследования), а также через два (день 60; T2) и три (день 90; T3) месяца после развития инсульта. Изменения нейропластичности двигательной сети определяли при помощи диффузионно-тензорной томографии (ДТТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя (фМРТп) во временных точках T0, T1 и T3. Длительность исследования для каждого пациента составила 90 дней.

Тяжесть инсульта на исходном уровне

У всех включенных в исследование пациентов во временной точке T0 оценивалась тяжесть инсульта по шкале NIHSS [13]. Кроме того, во временной точке T0 определяли исходный объем очага поражения на основании данных МРТ о структурных изменениях головного мозга. Данные были преобразованы в той же системе координат, в которую была помещена модель головного мозга, в соответствии со стереотаксическим пространством координат Монреальского неврологического института (Montreal Neurological Institute,

MNI) при помощи функции New Segment в программе Statistical Parametric Mapping (SPM) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Очаг поражения каждого пациента был вручную отмечен на стандартизированном структурном изображении, после чего сохранен в виде бинарной маски. Для каждой маски поражения было подсчитано число вокселей, объем поражения определялся при помощи умножения числа вокселей на размер вокселя.

Оценка двигательных функций

Двигательные функции оценивали с помощью OFM при включении в исследование (T0), непосредственно по завершении лечения (T1), через два (T2) и три (T3) месяца после развития инсульта. OFM регистрировали отдельно для верхней конечности (OFM-ВК), нижней конечности (OFM-НК), а также в виде общего балла (OFM-О). OFM имеет высокую надежность и достоверность в качестве показателя тяжести двигательных нарушений в различных временных точках восстановления после инсульта [14].

Оценка пластичности двигательной сети

Оценка пластичности двигательной сети основывалась на данных таких визуализирующих исследований, как ДТТ и фМРТп.

При проведении ДТТ использовался МР-сканер мощностью 3 Тл. У каждого пациента были получены 46 изображений всего головного мозга с использованием одноимпульсной диффузно-взвешенной эхо-планарной последовательности. Набор данных включал 45 изображений с высоким коэффициентом диффузного взвешивания (величина b-фактора диффузии = 1000 с/мм²) в 44 направлениях диффузии и одно изображение без диффузного взвешивания. Каждое изображение включало 60 аксиальных срезов толщиной 2,25 мм с плоскостным разрешением 1,96 × 1,96 мм. Предварительная обработка данных выполнялась при помощи панели инструментов для работы с диффузно-взвешенными изображениями (FDT), являющейся частью библиотеки программ для обработки данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain's (fMRIB) Software library (FSL) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) [15]. Для каждого вокселя был смоделирован тензор диффузии; на основании тензора диффузии была рассчитана фракционная анизотропия (ФА), аксиальная диффузия (АД) и радиальная диффузия (РД) [16]. Карты параметров ДТТ в стереотаксическом пространстве координат отдельных пациентов были преобразованы в стереотаксическое пространство координат MNI. Для реализации альтернативного подхода к оценке кортикоспинального тракта (КСТ) каждого пациента была создана модель КСТ на основании данных здоровых лиц из контрольной группы; эта модель использовалась для стандартизированной оценки целостности кортикоспинального тракта при работе с результатами ДТТ [17]. Для создания

модели КСТ у 23 здоровых лиц из контрольной группы в соответствующем возрастном диапазоне (средний возраст $53,5 \pm 4,8$ года) была выполнена вероятностная трактография КСТ. Связанные с кортикоспинальным трактом показатели ДТТ рассчитывались как средние величины для всей протяженности модели КСТ, а не для отдельных специфических участков, представляющих интерес и включающих лишь часть модели КСТ. У отдельных пациентов связанные с КСТ ФА, АД и РД рассчитывались для КСТ ипсилатерального поражения полушария (ФА_{ипси}, АД_{ипси} и РД_{ипси}).

Функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя (фМРТп) проводилась при помощи того же сканера, что и ДТТ. У каждого пациента были получены 100 изображений всего головного мозга с использованием эхо-планарной последовательности на основе градиентного эха (время повторения = 3000 мс, время эхо = 35 мс). Каждое изображение включало 35 аксиальных срезов толщиной 4,00 мм с плоскостным разрешением $1,72 \times 1,72$ мм. Предварительная обработка выполнялась при помощи приложений SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) и программы обработки данных фМРТ в состоянии покоя (Data Processing Assistant for Resting-State fMRI, DPARSF) (<http://rfmri.org/DPARSF>). Этапы предварительной обработки включали: пространственную перестройку для получения усредненного изображения; нормализацию для помещения в ту же систему координат, в которую была помещена модель головного мозга в соответствии со стереотаксическим пространством координат MNI; пространственное сглаживание гауссовым ядром 4 мм длительности импульса на уровне половины амплитуды (Full Width at Half Maximum, FWHM); устранение систематического смещения либо отклонения; минимизацию эффектов таких искажающих ковариат, как сигналы от спинномозговой жидкости и белого вещества головного мозга; полосовую фильтрацию в диапазоне от 0,01 до 0,08 Гц.

При оценке функциональной связности сенсомоторной сети в состоянии покоя репрезентативное время отклика нейронов первичной двигательной коры (M1) с ипсилатеральной стороны служило эталоном при определении коэффициентов корреляции с временем отклика других участков головного мозга. В каждой группе пациентов сенсомоторная сеть отображалась при помощи пороговых значений заданных на параметрической статистической карте величин t , которые были рассчитаны на основании одновыборочного t -критерия для сенсомоторных сетей отдельных больных; при этом пороговое значение p составляло 0,05 при групповой ошибке с поправкой на эффект множественных сравнений с кластерообразующим порогом p -значения 0,001. Более того, для оценки степени симметрии сенсомоторной сети мы рассчитали индекс латерализации (ИЛ) между билатеральными первичными сенсомоторными зонами коры головного мозга (СМ1) при помощи карты коэффициентов корреляции. Для вокселей, значения

которых превышали 95-й перцентиль на карте, ИЛ рассчитывался как различие в соотношении вокселей в СМ1 на ипсилатеральной и контралатеральной пораженной сторонах; таким образом, приближающееся к 0 значение ИЛ представляло симметрию функциональной связности, аналогичную таковой в сенсомоторной сети у здоровых лиц.

Анализ безопасности

При скрининговом осмотре собирали полный медицинский анамнез и проводили физикальное обследование, включавшее в том числе определение основных показателей состояния организма. Лабораторные данные (клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи) оценивались во время всех запланированных в исследовании визитов, от исходного (T0) до 90-го дня (T3). После подписания информированного согласия все нежелательные явления документировались и оценивались по тяжести и причинно-следственной связи с применением исследуемого препарата.

Статистический анализ

Размер выборки был установлен заранее, что подразумевало определение 2-стороннего t -критерия для независимых выборок с величиной α , соответствующей 0,05, и мощностью 80 %. Определенный размер выборки считался достаточным для выявления различия (δ) в улучшении результатов OFM-O в период от T0 до T1 в 0,20, при этом величина OFM-O служила оценкой первичного исхода исследования; согласно расчетам на основании результатов предыдущего аналогичного исследования, выполненного нашей группой, соответствующие стандартные отклонения составили 0,27 [18]. С помощью формулы Лера ($16/(\delta/\sigma)$) [19] и с учетом частоты досрочного выбывания из исследования 15 % было рассчитано необходимое количество участников исследования — 70 человек.

В данной работе первичный анализ выполнялся в ITT-выборке пациентов (пациенты, которым назначено лечение) с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения (ПВДПН); эта популяция включала всех рандомизированных пациентов, которые получили как минимум 1 дозу изучаемого препарата, а также были обследованы с целью оценки первичной конечной точки на исходном уровне и как минимум 1 раз после исходного уровня (вся анализируемая выборка). При применении методики ПВДПН отдельные отсутствующие значения заменялись последним доступным значением соответствующей переменной. Выборка для оценки безопасности включала всех пациентов, которые получили как минимум 1 дозу исследуемого препарата. Также был проведен запланированный заранее стратифицированный анализ данных пациентов с тяжелым исходным нарушением двигательных функций (OFM-O < 50) и исходным нарушением двигательных функций средней тяжести ($50 \leq \text{OFM-O} \leq 84$) [20].

Для выполнения всех видов статистического анализа использовался пакет программ SPSS версии 21.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Различия в исходах, характеризовавшихся непрерывными переменными, между группами препарата Церебролизин и плацебо оценивалось при помощи независимого t-критерия. Различия в частоте исходов проверялись при помощи критерия χ^2 либо точного критерия Фишера. Для оценки эффектов препарата Церебролизин во всех временных точках мы использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями для параметрических данных с нормальным распределением; при этом время выступало в роли фактора для сравнения у одного и того же пациента, группа (Церебролизин против плацебо) — для сравнения между пациентами. Для внесения поправки на эффект множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Большие значения F-критерия при проведении ANOVA с повторными измерениями означают, соответственно, получение малых значений p. Влияние на OFM в точке T3 и изменение данного показателя по сравнению с исходным уровнем анализировались при помощи простой регрессионной модели с одной независимой переменной в каждой группе. Данный анализ был проведен с целью оценки характера восстановления двигательных функций в точке T3 для

каждой группы. Значения p менее 0,05 считались статистически значимыми.

Результаты

В исследование были включены в общей сложности 70 пациентов (рис. 1) в четырех исследовательских центрах. Все пациенты получили как минимум 1 дозу исследуемого препарата (Церебролизин: n = 35; плацебо: n = 35) и, следовательно, составили выборку для анализа безопасности. В общей сложности девять пациентов досрочно прекратили участие в исследовании в связи с развитием нежелательных явлений (геморрагическая трансформация ишемического инсульта, плацебо: n = 1), отзывом информированного согласия (Церебролизин: n = 2; плацебо: n = 5) либо нарушением протокола (Церебролизин: n = 1).

Данные после исходного уровня отсутствовали в общей сложности у четырех пациентов (Церебролизин: n = 1; плацебо: n = 3), которые были исключены из выборки для ИТТ-анализа (Церебролизин: n = 34; плацебо: n = 32). Средний возраст пациентов составил $64,2 \pm 11,5$ года, количество мужчин — 77,9 %, средняя оценка по шкале NIHSS — $7,6 \pm 5,4$ балла. В начале исследования значимые различия между группами в выборке для ИТТ-анализа по общим характеристикам,



Рисунок 1. Включение в исследование и распределение по группам всех пациентов, участвовавших в клиническом исследовании

Таблица 1. Сравнение исходных характеристик (выборка для ITT-анализа)

Демографический параметр	Церебролизин (n = 34)	Плацебо (n = 32)
Мужской пол: N (%)	29 (82,9)	24 (72,7)
Средний возраст: лет (СО)	64,7 (10,1)	63,0 (10,6)
Средняя масса тела: кг (СО)	65,4 (11,3)	66,7 (12,7)
Средний рост: см (СО)	165,7 (8,6)	165,7 (9,6)
Наличие факторов риска: N (%)		
Артериальная гипертензия	20 (57,1)	11 (33,3)
Гиперлипидемия	1 (2,9)	4 (12,1)
Сахарный диабет	10 (28,6)	9 (27,3)
Аритмия	3 (8,6)	0 (0,0)
Ишемическая болезнь сердца	3 (8,6)	4 (12,1)
Сторона инсульта: N (%), правая: левая	14 (41,2) : 20 (58,8)	20 (62,5) : 12 (37,5)
Этиология инсульта: N (%)		
Атеросклероз крупных артерий	13 (38,2)	11 (34,4)
Окклюзия мелких сосудов	10 (29,4)	14 (43,8)
Кардиоэмболия	7 (20,6)	4 (12,5)
Другие установленные причины	1 (2,9)	1 (3,1)
Ишемический инсульт неустановленной этиологии	3 (8,8)	2 (6,3)
Зона поражения: N, кортикальная: субкортикальная: кортикально-субкортикальная	7 : 6 : 21	8 : 3 : 22
Характеристики зоны поражения		
Кора	7	8
Кора/БГ/ВК	3	0
Кора/БГ/ВК/лучистый венец	3	1
Кора/лучистый венец	0	2
БГ/ВК	9	14
БГ/ВК/лучистый венец	3	3
Лучистый венец	8	3
Таламус	1	2
Начальное лечение инсульта: N		
Внутривенный тромболитис	5	3
Внутриартериальный тромболитис	1	2
Внутриартериальная тромбэктомия	2	2
Исходная тяжесть инсульта: среднее (СО)		
Оценка по шкале NIHSS 8,4 (5,8)	7,0 (4,9)	
Объем поражения: см ³	15,560 (27,023)	19,253 (18,846)
Общий показатель OFM	42,0 (24,2)	42,2 (28,5)
OFM-ВК	24,6 (18,8)	26,7 (20,7)
OFM-НК	17,4 (9,5)	15,5 (10,0)

Примечания: СО – стандартное отклонение; БГ – базальные ганглии; ВК – внутренняя капсула.

характеристикам инсульта либо стартовой тромболитической терапии отсутствовали (табл. 1). Наблюдались следующие тенденции: доля лиц с артериальной гипертензией и аритмией была больше в группе препарата Церебролизин, тогда как у довольно большого количества пациентов в группе плацебо отмечалась гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца и окклюзия мелких сосудов; тем не менее данные различия не являлись статистически значимыми. В точке T0 значимые различия между двумя группами по оценке по шкале NIHSS, объему поражения и двигательной функции согласно OFM отсутствовали. Кроме того, в точке T0 не было значимых различий между двумя группами (Церебролизин: $n = 6$; плацебо: $n = 4$) по наличию гемиигнорирования при оценке по шкале NIHSS. При проведении подгруппового анализа среди пациентов с исходным тяжелым нарушением двигательных функций и исходным нарушением двигательных функций средней тяжести значимые различия по исходным характеристикам между группами препарата Церебролизин и плацебо отсутствовали.

Оценка двигательных функций

В выборке для анализа ИТТ-ПВДПН показатели OFM со временем существенно улучшились в обеих группах. Тем не менее при анализе ANOVA с повторными измерениями продемонстрировано отсутствие статистически значимого эффекта взаимодействия между временем и видом вмешательства при оценке по результатам OFM (OFM-О, OFM-ВК и OFM-НК). В точке T3 значимые различия между группами в отношении улучшения результатов OFM (OFM-О, OFM-ВК и OFM-НК) отсутствовали. Улучшение OFM-О и OFM-ВК, как правило, было более выраженным в группе препарата Церебролизин, чем в группе плацебо, однако данное различие не было статистически достоверным (рис. 2).

При подгрупповом ИТТ-ПВДПН анализе данных у пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени в точке T0 ($n = 37$; Церебролизин: $n = 20$; плацебо: $n = 17$; OFM-О в точке T0 < 50) с помощью анализа ANOVA с повторными измерениями продемонстрировано наличие статистически значимого эффекта взаимодействия между временем и видом вмешательства при оценке по результатам OFM-О ($F_{3,102} = 4,596$, $p < 0,05$) (рис. 2А-1, правая часть) и OFM-ВК ($F_{3,102} = 3,605$, $p < 0,05$) (рис. 2Б-1, правая часть). Также в точках T2 и T3 присутствовало статистически значимое групповое различие по OFM-О (рис. 2А-2, правая часть) и OFM-ВК (рис. 2Б-2, правая часть). При простом регрессионном анализе показано наличие связи между результатами OFM-О в точках T0 и T3 для обеих групп лечения (Церебролизин: $r^2 = 0,7230$, $p < 0,001$, рис. 2Г-1; плацебо: $r^2 = 0,9018$, $p < 0,001$, рис. 2Г-2).

Тем не менее улучшение OFM-О в точке T3 отражает отсутствие связи с исходным результатом (T0) в груп-

пе препарата Церебролизин ($r^2 = 0,0086$, $p = 0,6137$; рис. 2Г-1), в то время как в группе плацебо наблюдалась тенденция к наличию связи между этими показателями ($r^2 = 0,1184$, $p = 0,0676$, рис. 2Г-2).

При проведении подгруппового анализа ИТТ-ПВДПН у пациентов с нарушением двигательных функций средней степени тяжести в точке T0 ($n = 29$; Церебролизин: $n = 14$; плацебо: $n = 15$; $50 \leq \text{OFM-О}$ в точке T0 ≤ 84) с помощью анализа ANOVA с повторными измерениями отмечено отсутствие статистически значимого эффекта взаимодействия между временем и видом вмешательства по результатам OFM (OFM-О, OFM-ВК и OFM-НК).

Оценка пластичности двигательной сети

При исследовании КСТ при помощи ДТТ на основании подгруппового анализа ИТТ-ПВДПН у пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени в точке T0 с помощью анализа ANOVA с повторными измерениями продемонстрировано наличие статистически значимого взаимодействия между временем и видом вмешательства для АД_{ипси} ($F_{2,59} = 2,831$, $p < 0,05$, рис. 3Б-1) и РД_{ипси} ($F_{2,59} = 3,490$, $p < 0,05$, рис. 3В-1). Более того, присутствовало значимое различие между двумя группами по изменениям АД_{ипси} и РД_{ипси} в точке T3 ($p < 0,05$) (рис. 3Б-2, В-2). Тем не менее в отношении ФА_{ипси} при анализе ANOVA с повторными измерениями показано отсутствие статистически значимого взаимодействия между временем и видом вмешательства (рис. 3А-1, А-2). При подгрупповом анализе ИТТ-ПВДПН у пациентов с нарушением двигательных функций средней степени тяжести в точке T0 с помощью анализа ANOVA с повторными измерениями продемонстрировано отсутствие статистически значимого эффекта взаимодействия между временем и видом вмешательства на основании данных ДТТ (ФА_{ипси}, АД_{ипси} и РД_{ипси}).

При проведении подгруппового анализа ИТТ-ПВДПН у пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени в точке T0 были проанализированы данные фМРТп 29 пациентов (Церебролизин: $n = 13$; плацебо: $n = 16$). Динамика изменений в сенсомоторной сети выявила повышение симметричной функциональной связности между билатеральными первичными сенсомоторными зонами коры головного мозга (СМ1), особенно в группе препарата Церебролизин (рис. 4А-1, А-2).

Действительно, несмотря на то что при проведении анализа ANOVA с повторными измерениями продемонстрировано отсутствие статистически значимого эффекта взаимодействия между временем и видом вмешательства при анализе ИЛ между билатеральными СМ1 (рис. 4Б-2), лишь в группе препарата Церебролизин было показано статистически значимое различие изменения ИЛ в точках T1 и T3 (рис. 4Б-1).

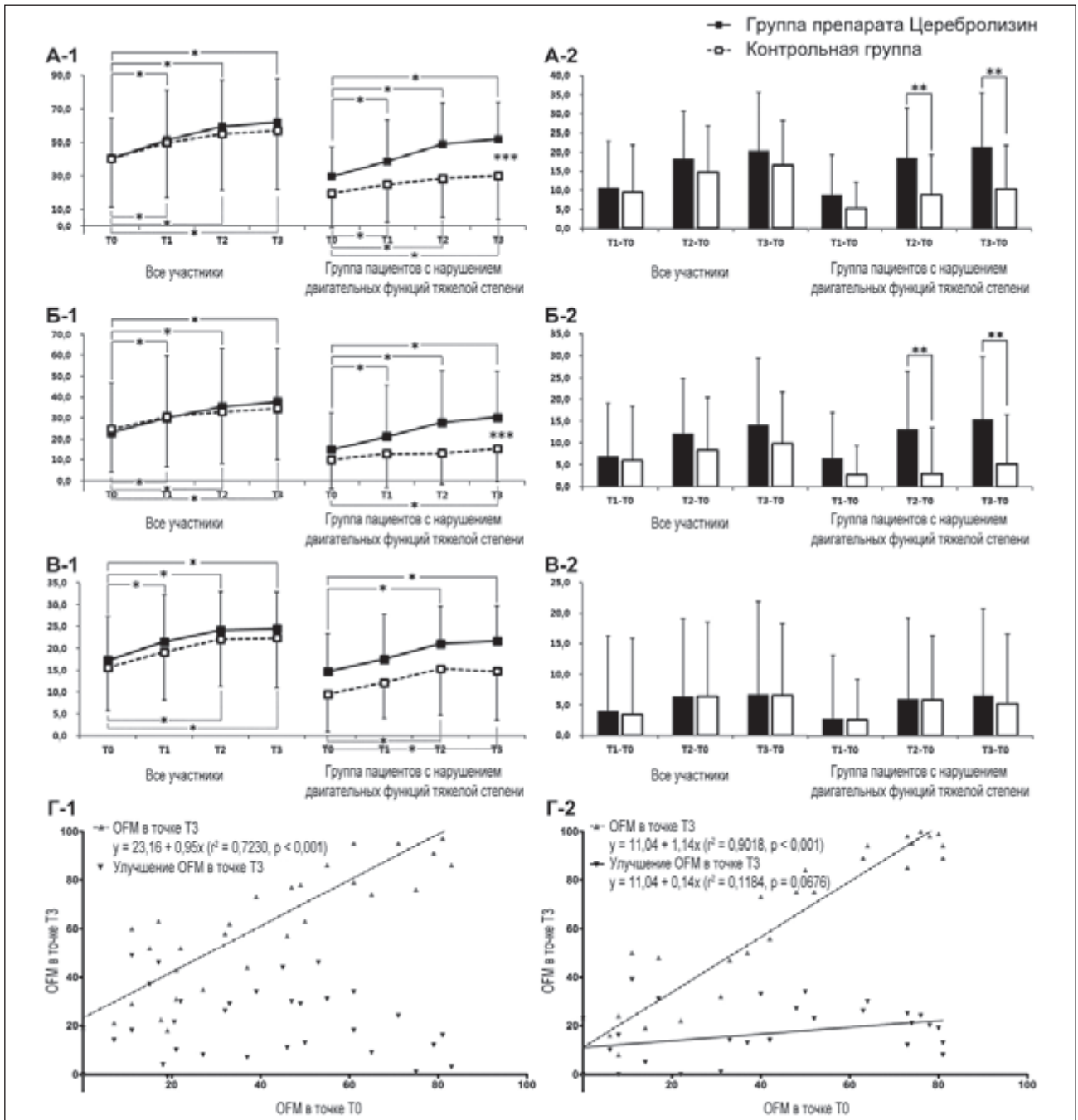


Рисунок 2. Изменения показателей оценки по шкале Fugl-Meyer в группах препарата Церебролизин (30 мл/сут) и плацебо по сравнению с исходным уровнем (день 8, T0), непосредственно по завершении лечения (день 29, T1), а также через два (день 60, T2) и три (день 90, T3) месяца после развития инсульта. Анализ был проведен в выборке ИТТ с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения для работы с отсутствующими данными, а также в подгруппе пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени (ИТТ-ПВДПН, OFM < 50). Выборка ИТТ-ПВДПН включала в общей сложности 66 пациентов (Церебролизин: n = 34; плацебо: n = 32), в подгруппу вошли в общей сложности 37 чел. (Церебролизин: n = 20; плацебо: n = 17). Продемонстрирована динамика (1) и улучшение по сравнению с исходным уровнем (2) для общего показателя OFM (A), показателя OFM для верхних (Б) и нижних конечностей (В) в общей выборке (левая часть) и в подгруппе с нарушением двигательных функций тяжелой степени (правая часть); Г – при простом регрессионном анализе продемонстрировано наличие значимой связи между результатами OFM-О в точках T0 и T3 для обеих групп лечения (обозначены значком ▲ и пунктирными линиями; группа препарата Церебролизин: Г-1; группа плацебо: Г-2). Улучшение результатов OFM-О в точке T3 не продемонстрировало связи с исходным результатом в точке T0 в группе препарата Церебролизин (Г-1) (обозначены значком ▼), в то время как в группе плацебо наблюдалась тенденция к наличию связи между двумя данными показателями (г-2) (значок ▼ и сплошная линия)

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).

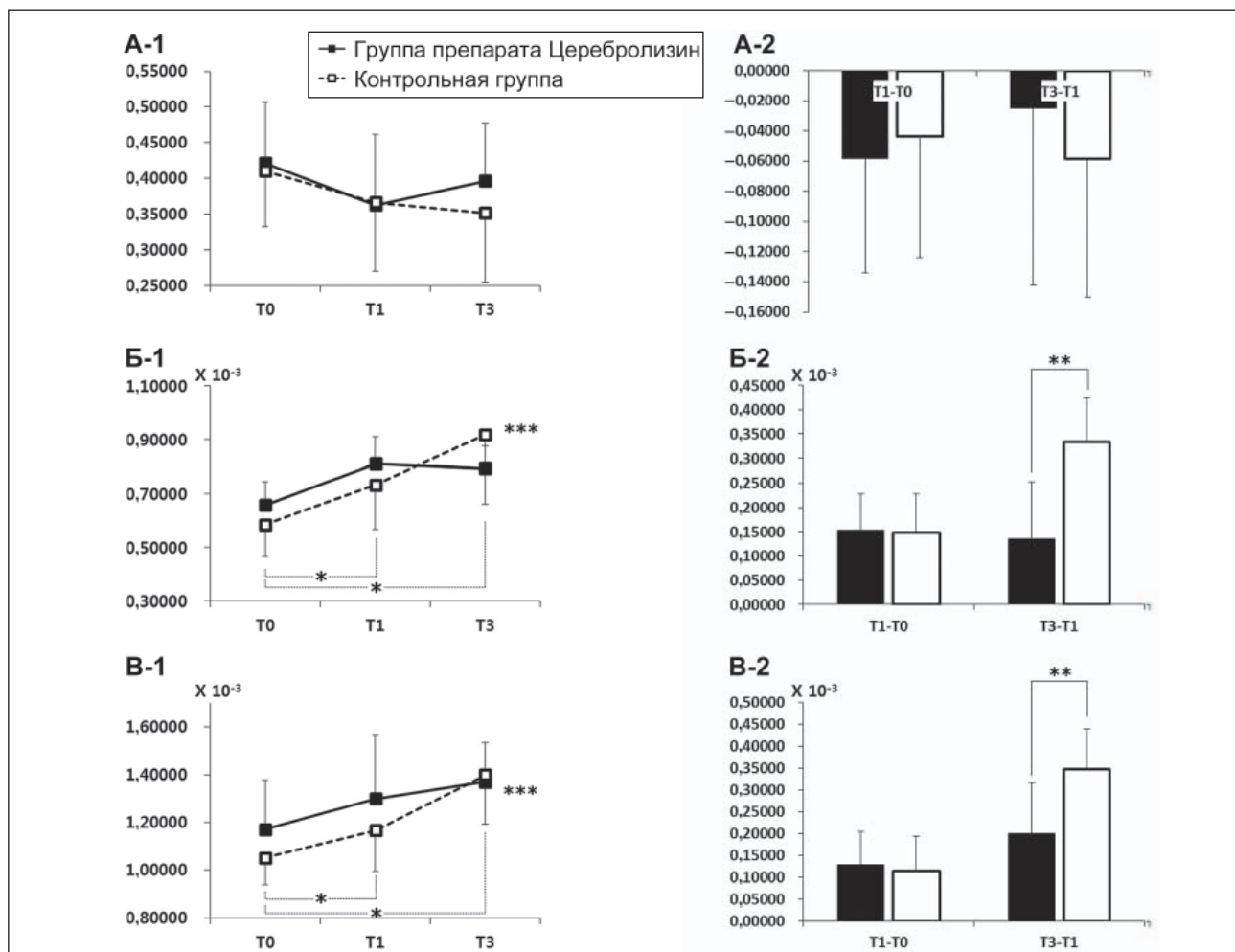


Рисунок 3. Изменения результатов диффузионно-тензорной томографии в группах препарата Церебролизин (30 мл/сут) и плацебо по сравнению с исходным уровнем (день 8, T0), непосредственно по завершении лечения (день 29, T1), а также через три (день 90, T3) месяца после развития инсульта. Анализ был проведен в выборке ИТТ с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения для работы с отсутствующими данными в подгруппе пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени (OFM < 50). Продемонстрированы динамика (1) и улучшение по сравнению с исходным уровнем (2) для фракционной анизотропии (А), аксиальной диффузии (Б) и радиальной диффузии (В).

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).

Анализ безопасности

Из всех получавших лечение пациентов в общей сложности 94,3 % получили 21 инфузию исследуемого препарата (Церебролизин: 97,1 %; плацебо: 91,4 %). В каждой группе у одного пациента развилось серьезное нежелательное явление (СНЯ), но ни одно из них не было расценено как имеющее связь с исследуемым препаратом. СНЯ в группе препарата Церебролизин представляло собой калькулезный холецистит, который разрешился во время проведения исследования. СНЯ в группе плацебо представляло геморрагическую трансформацию ишемического инсульта головного мозга, в связи с чем пациент досрочно прекратил участие в исследовании. Ни один из пациентов не умер во время проведения исследования. Основные показатели со-

стояния организма и лабораторные данные в группах лечения были аналогичными; клинически значимые изменения этих параметров во время проведения исследования отсутствовали.

Обсуждение

Целью данного исследования была оценка способности препарата Церебролизин, применяемого в течение 3 недель в подостром периоде инсульта, обеспечить дополнительное улучшение восстановления двигательных функций при добавлении к реабилитационной терапии у пациентов с нарушением двигательных функций средней и тяжелой степени.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что применение препарата Церебролизин в тече-

ние 3 недель в подостром периоде инсульта в дополнение к реабилитационной терапии, как правило, приводило к более выраженному, нежели в группе плацебо, улучшению двигательных функций через 3 месяца после развития инсульта; однако данные результаты не были статистически значимыми. Тем не менее в группе пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени согласно оценке через 7 дней после развития инсульта использование препарата Церебролизин в дополнение к стандартным реабилитационным мероприятиям способствовало значительно более выраженному улучшению двигательных функций через 3 месяца после развития инсульта. Также применение препарата Церебролизин в течение 3 недель в подостром периоде инсульта не приводило к развитию серьезных нежелательных явлений. Сочетание стандартной реабилитационной терапии с использованием препарата Церебролизин в подостром периоде инсульта оказывает дополнительную пользу в отношении восстановления двигательных функций у пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени.

Выбор оптимального времени для проведения реабилитационных мероприятий по-прежнему обсуждается, однако существуют данные в пользу того, что более раннее начало реабилитационных мероприятий может быть более эффективным [21]. Фактически терапевтическое временное окно для функционального восстановления кажется относительно широким и включает промежуток времени от дней до недель [22]. Функциональное восстановление выражается в улучшении чувствительных и двигательных функций после инсульта, также оно может в различной степени включать коррекцию поведенческих функций [21]. Тем не менее в основе истинного восстановления лежит нейропластичность, наличие диффузных и обильных межнейронных связей в головном мозге, а также преобразование контактов между связанными зонами коры с формированием новых структурных и функциональных трактов [21]. В исследованиях на животных было продемонстрировано сходство связанной с пластичностью геной экспрессии и трансляции на ранних стадиях развития головного мозга и в подостром периоде инсульта [21]. Данные гены и белки важны для роста нейронов, формирования синапсов и пролиферации дендритных шипиков. В ходе проведенных ранее исследований *in vivo* и *in vitro* было показано аналогичное влияние препарата Церебролизин на нейроны [23–29]. В исследованиях инсульта на животных [28, 30] восстановление сенсомоторных функций было значительно более выраженным при назначении препарата Церебролизин в пределах 48 часов после развития инсульта; тем не менее ожидается, что у человека продолжительность временного окна для восстановления будет более длительной либо даже не будет иметь ограничений, однако с течением времени пластические процессы ослабевают и замедляются [21].

Данное исследование не достигло своей первичной цели — оценки эффективности применения препара-

та Церебролизин для восстановления двигательных функций посредством определения улучшения OFM-О непосредственно по завершении лечения по сравнению с исходным уровнем у пациентов с нарушением двигательных функций средней и тяжелой степени. Однако сочетание стандартной реабилитационной терапии с использованием препарата Церебролизин было более эффективным в аспекте улучшения двигательных функций у пациентов с нарушениями тяжелой степени при оценке через 3 месяца после развития инсульта в сравнении с плацебо. Кроме того, в ходе регрессионного анализа было продемонстрировано, что при сравнении с плацебо выраженность улучшения двигательных функций при применении препарата Церебролизин не зависела от исходной тяжести состояния, что отражалось в более быстром и выраженном улучшении двигательных функций у пациентов с более тяжелым нарушением двигательных функций на исходном уровне. Данное улучшение представлено усилением способности контролировать движения конечностей, причем в большей степени верхних, чем нижних, что выявлено по результатам отдельной оценки верхних и нижних конечностей. Отсутствие статистически значимого различия в улучшении двигательных функций непосредственно по завершении лечения может быть связано с относительно небольшим количеством пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени. В этом состоит одно из ограничений настоящего исследования. Для решения данного вопроса требуется проведение дальнейших исследований с большим размером выборок. Причиной неудачи в достижении первичной цели исследования может быть наличие эффекта насыщения при определении параметров верхней и нижней конечности [31]. Другой причиной может служить терапевтический потенциал реабилитации после инсульта. Дополнительный эффект препарата Церебролизин может быть скрытым в связи с проведением традиционных реабилитационных мероприятий у пациентов в подостром периоде инсульта с нарушением двигательных функций средней тяжести. С другой стороны, дополнительное влияние препарата Церебролизин в подостром периоде инсульта может иметь важное значение для реабилитации после инсульта, учитывая некоторую ограниченность возможностей традиционных реабилитационных мероприятий в плане улучшения двигательных функций после инсульта у пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени [2].

В подгруппе пациентов с тяжелым исходным нарушением двигательных функций мы дополнительно исследовали влияние препарата Церебролизин на пластичность моторной сети при помощи ДТТ и фМРТп; в исследованиях препарата Церебролизин подобное было сделано впервые. При анализе КСТ с помощью ДТТ продемонстрировано наличие статистически значимой корреляции как РД, так и АД с видом вмешательства

и временем, а именно: менее резкое либо ограниченное повышение диффузии в динамике в группе препарата Церебролизин. Было показано, что РД увеличивается после повреждения и отражает процесс демиелинизации [32, 33]; таким образом, ограничение повышения РД в группе препарата Церебролизин может говорить о том, что Церебролизин играет определенную протекторную роль в отношении развития демиелинизации КСТ в подостром периоде инсульта. С другой стороны, снижение АД может свидетельствовать об аксональном повреждении в остром периоде инсульта, тогда как повышение АД — развиваться на фоне дегенеративных процессов в хронической стадии [33]. Интерпретация результатов посредством соотношения направленной диффузии с отдельными патологическими процессами все еще является спорной, однако более резкое повышение АД в группе плацебо может отражать сочетание дегенеративных процессов и последующей структурной компенсации, которая не обязательно приводит к формированию функционально значимых связей [34]. К тому же, несмотря на отсутствие взаимодействия между временем и видом вмешательства для ФА, следует отметить, что ФА начинала повышаться после точки Т1 в группе препарата Церебролизин и непрерывно снижалась до точки Т3 в группе плацебо. Данный факт может отражать восстановление целостности кортикоспинального тракта, потенцируемое фармакологическим действием препарата Церебролизин. В то время как связанные с КСТ параметры ДТТ отражают изменения двигательных трактов в белом веществе головного мозга, ИЛ между билатеральными СМ1 при исследовании сенсомоторной сети в состоянии покоя — изменения в двигательных зонах коры головного мозга [35]. В группе препарата Церебролизин симметричная функциональная связность имела более выраженный характер, что свидетельствует в пользу лучшего восстановления двигательных функций коры головного мозга.

Данное исследование имеет несколько ограничений. Несмотря на то что исходное состояние двигательной функции является наиболее важным прогностическим фактором, существует множество других факторов, влияющих на восстановление двигательных функций после инсульта; к таким факторам относятся когнитивные функции, афазия, сопутствующие патологии, осложнения инсульта, социальный статус и материальное положение пациента, степень поддержки со стороны членов семьи, а также степень социальной поддержки [2, 36–39]. В данном исследовании было невозможно оценить на исходном уровне все потенциальные прогностические факторы, оказывающие влияние на восстановление двигательных функций у больных с инсультом. Относительно небольшое число пациентов в данном исследовании не давало возможности создавать многомерные модели для внесения поправки на большее количество искажающих факторов. Следовательно, необходимо проведение дальнейших иссле-

дований с большим числом участников и длительным периодом последующего наблюдения для более точной оценки влияния препарата Церебролизин в сочетании с реабилитационными мероприятиями на восстановление пациентов в подостром периоде инсульта. Значимое различие между двумя группами по интенсивности и продолжительности реабилитационных мероприятий после завершения лечения (Т1) отсутствовало. Однако было невозможно проконтролировать проведение участниками реабилитационных мероприятий в промежутке времени от завершения лечения (Т1) до 3-го месяца после развития инсульта включительно (Т3); применение других нейропротекторных либо ноотропных лекарственных средств было запрещено до 3-го месяца после развития инсульта включительно. Тяжесть инсульта и возраст перенесших инсульт пациентов были относительно небольшими по сравнению с таковыми в других исследованиях инсульта. Этот факт может быть связан с многочисленными строгими критериями исключения во время скринингового визита в пределах 7 дней после развития инсульта. В данной работе для оценки пластичности двигательной сети мы использовали визуализирующие данные, полученные при помощи ДТТ и фМРТп, которые успешно применялись для оценки двигательной сети у пациентов в остром и подостром периодах инсульта [40, 41]. Тем не менее проведение фМРТп у больных с инсультом имеет определенные ограничения, поскольку данное исследование обладает высокой чувствительностью к связанным с движением искажениям, а перенесшие инсульт пациенты, как правило, двигаются больше, чем лица из контрольной группы [40]. В связи с наличием данных ограничений мы не смогли проанализировать результаты фМРТп некоторых участников. Число больных, у которых можно было проанализировать совокупность данных фМРТп в трех временных точках, было ограниченным при нарушениях двигательных функций средней тяжести; подобных пациентов было десять в группе препарата Церебролизин и лишь трое — в группе плацебо. Поскольку данных было слишком мало для проведения достоверного анализа на уровне групп, мы не изучали групповые результаты у пациентов с нарушением двигательных функций средней тяжести. Таким образом, для разьяснения этих вопросов необходимо проведение дополнительного исследования. Несмотря на благоприятные исходы при применении препарата Церебролизин у пациентов в остром периоде инсульта [8], в недавно проведенном обзоре [42] не продемонстрировано клинической пользы использования препарата Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта; согласно рекомендациям данного обзора, необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с соответствующим дизайном для лучшего понимания потенциальной пользы и риска применения препарата Церебролизин при остром ишемическом инсульте.

Выводы

В ходе данного исследования было продемонстрировано, что использование препарата Церебролизин в течение 3 недель в сочетании с реабилитационными мероприятиями в подостром периоде инсульта является безопасным и оказывает положительное влияние на восстановление двигательных функций у пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени. Более того, впервые с помощью нейровизуализирующих данных было показано, что применение препарата Церебролизин имеет положительное воздействие на связанные с двигательной функцией зоны как серого, так и белого вещества головного мозга. Необходимо проведение дальнейших исследований с большим размером выборки для более четкого понимания влияния и определения подходящего временного окна для использования препарата Церебролизин с целью улучшения восстановления двигательных функций после ишемического инсульта посредством повышения пластичности двигательной сети. Опасения по поводу безопасности препарата Церебролизин также отсутствовали. По результатам данного исследования, применение препарата Церебролизин в дополнение к реабилитационным мероприятиям может быть рассмотрено в качестве фармакологического подхода к восстановлению двигательных функций у пациентов с ишемическим инсультом и нарушением двигательных функций тяжелой степени в подостром периоде инсульта.

Список литературы

1. Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke // *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1228-32.
2. Langhorne P., Bernhardt J., Kwakkel G. Stroke rehabilitation // *Lancet.* 2011; 377: 1693-702.
3. Tallabs F.A., Hammond-Tooke G.D. Theta Priming of 1-Hz rTMS in Healthy Volunteers: Effects on Motor Inhibition // *J. Clin. Neurophysiol.* 2013; 30: 79-85.
4. Counsell C., Dennis M., McDowall M., Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models // *Stroke.* 2002; 33: 1041-7.
5. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies // *Ann. Neurol.* 2008; 63: 549-60.
6. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery // *Ann. Neurol.* 2008; 63: 272-87.
7. Darsalia V., Heldmann U., Lindvall O., Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain // *Stroke.* 2005; 36: 1790-5.
8. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia I. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke.* 2012; 43: 630-6.
9. Amiri-Nikpour M.R., Nazarbaghi S., Ahmadi-Salmasi B., Mokari T., Tahamtan U., Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014; 10: 2299-306.
10. Tatebayashi Y. The dentate gyrus neurogenesis: a common therapeutic target for Alzheimer disease and senile depression? // *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2003; 105: 398-404.
11. Akai F., Hiruma S., Sato T., Iwamoto N., Fujimoto M., Ioku M. et al. Neurotrophic factor-like effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain // *Histol. Histopathol.* 1992; 7: 213-21.
12. Fugl-Meyer A.R., Jaasko L., Leyman I., Olsson S., Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. I. a method for evaluation of physical performance // *Scand. J. Rehabil. Med.* 1975; 7: 13-31.
13. Oh M.S., Yu K.H., Lee J.H., Jung S., Ko I.S., Shin J.H. et al. Validity and Reliability of a Korean Version of the National Institutes of Health Stroke Scale // *J. Clin. Neurol.* 2012; 8: 177-83.
14. Sullivan K.J., Tilson J.K., Cen S.Y., Rose D.K., Hershberg J., Correa A. et al. Fugl-Meyer assessment of sensorimotor function after stroke: standardized training procedure for clinical practice and clinical trials // *Stroke.* 2011; 42: 427-32.
15. Behrens T.E., Woolrich M.W., Jenkinson M., Johansen-Berg H., Nunes R.G., Clare S. et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging // *Magn. Reson. Med.* 2003; 50: 1077-88.
16. Basser P.J., Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. 1996 // *J. Magn. Reson.* 2011; 213: 560-70.
17. Park C.H., Kou N., Boudrias M.-H., Playford E.D., Ward N.S. Assessing a standardised approach to measuring corticospinal integrity after stroke with DTI // *Neuroimage Clin.* 2013; 2: 521-33.
18. Chang W.H., Kim Y.H., Yoo W.K., Goo K.H., Park C.H., Kim S.T. et al. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2012; 30: 179-89.
19. Lehr R. Sixteen S-squared over D-squared: a relation for crude sample size estimates // *Stat. Med.* 1992; 11: 1099-102.
20. Fugl-Meyer A.R. Post-stroke hemiplegia assessment of physical properties // *Scand. J. Rehabil. Med. Suppl.* 1980; 7: 85-93.
21. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 861-72.
22. Adams Jr H.P., Nudo R.J. Management of patients with stroke: is it time to expand treatment options? // *Ann. Neurol.* 2013; 74: 4-10.
23. Satou T., Itoh T., Tamai Y., Ohde H., Anderson A.J., Hashimoto S. Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks // *J. Neural Transm.* 2000; 107: 1253-62.
24. Reinprecht I., Gschanes A., Windisch M., Fachbach G. Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 24-month-old rats // *Histochem. J.* 1999; 31: 395-401.
25. Alcantara-Gonzalez F., Mendoza-Perez C.R., Zaragoza N., Juarez I., Arroyo-Garcia L.E., Gamboa C. et al. Combined administration of cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice // *Synapse.* 2012; 66: 938-49.
26. Rockenstein E., Mallory M., Mante M., Alford M., Windisch M., Moessler H. et al. Effects of Cerebrolysin on amyloid-beta deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease // *J. Neural Transm. Suppl.* 2002; 62: 327-36.
27. Rockenstein E., Adame A., Mante M., Moessler H., Windisch M., Masliah E. The neuroprotective effects of Cerebrolysin in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioral performance // *J. Neural Transm.* 2003; 110: 1313-27.
28. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R., Zhang L. et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and

improves functional outcome after stroke // *J. Neurosci. Res.* 2010; 88: 3275-81.

29. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S., Wang L., Szalad A. et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke // *Stroke.* 2013; 44: 1965-72.

30. Ren J., Sietsma D., Qiu S., Moessler H., Finklestein S.P. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2007; 25: 25-31.

31. Gladstone D.J., Danells C.J., Black S.E. The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2002; 16: 232-40.

32. Budde M.D., Kim J.H., Liang H.F., Schmidt R.E., Russell J.H., Cross A.H. et al. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging // *Magn. Reson. Med.* 2007; 57: 688-95.

33. Song A.W., Harshbarger T., Li T., Kim K.H., Ugurbil K., Mori S. et al. Functional activation using apparent diffusion coefficient-dependent contrast allows better spatial localization to the neuronal activity: evidence using diffusion tensor imaging and fiber tracking // *Neuroimage.* 2003; 20: 955-61.

34. Lindenberg R., Zhu L.L., Ruber T., Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging // *Hum. Brain Mapp.* 2012; 33: 1040-51.

35. Park C.H., Chang W.H., Ohn S.H., Kim S.T., Bang O.Y., Pascual-Leone A. et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke // *Stroke.* 2011; 42: 1357-62.

36. Feigin V.L., Barker-Collo S., Parag V., Senior H., Lawes C.M., Ratnasabapathy Y. et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part I: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke // *Neurology.* 2010; 75: 1597-607.

37. Bernhardt J., Dewey H., Thrift A., Collier J., Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility // *Stroke.* 2008; 39: 390-6.

38. Slot K.B., Berge E., Dorman P., Lewis S., Dennis M., Sandercock P. et al. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies // *BMJ.* 2008; 336: 376-9.

39. Toschke A.M., Tilling K., Cox A.M., Rudd A.G., Heuschmann P.U., Wolfe C.D. Patient-specific recovery patterns over time measured by dependence in activities of daily living after stroke and post-stroke care: the South London Stroke Register (SLSR) // *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 219-25.

40. Ovidia-Caro S., Margulies D.S., Villringer A. The value of resting-state functional magnetic resonance imaging in stroke // *Stroke.* 2014; 45: 2818-24.

41. Jang S.H. A review of diffusion tensor imaging studies on motor recovery mechanisms in stroke patients // *NeuroRehabilitation.* 2011; 28: 345-52.

42. Ziganshina L.E., Abakumova T. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 6: CD007026.

Перевод с англ. Е. Куца
Впервые опубликовано
в BMC Neurology, 2016; 16: 31 ■

Won Hyuk Chang¹, Chang-hyun Park¹, Deog Young Kim², Yong-Il Shin³, Myoung-Hwan Ko⁴, Ahee Lee⁵, Shin Yi Jang⁶, Yun-Hee Kim^{1,5}

¹Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Center for Prevention and Rehabilitation, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Gangnam-gu, Seoul, Korea

²Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University School of Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan, Korea

⁴Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University, Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

⁵Department of Health Science and Technology, Department of Medical Device Management & Research, SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

⁶HVS Imaging Center, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЦЕРЕБРОЛІЗИН У ПОЄДНАННІ З РЕАБІЛІТАЦІЙНИМИ ЗАХОДАМИ СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ РУХОВИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКИМИ ПОРУШЕННЯМИ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

Резюме. Вихідна інформація. Церебролізин являє собою нейропептидний препарат із нейропротекторною і нейровідновлювальною дією. Застосування препарату Церебролізин зі стандартними реабілітаційними заходами в підгострому періоді інсульту може мати потенційну синергетичну дію. **Метою** дослідження є оцінка здатності препарату Церебролізин забезпечувати додаткове поліпшення рухових функцій при призначенні цього препарату в комплексі з реабілітаційними заходами в пацієнтів із порушенням рухових функцій середнього та тяжкого ступеня в підгострому періоді інсульту. **Методи.** Це дослідження фази IV було розроблено як проспективне багаточентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах. У нього були включені в цілому 70 пацієнтів (група препарату Церебролізин: n = 35; група плацебо: n = 35) із порушенням рухових функцій середнього та тяжкого ступеня в межах 7 днів після розвитку інсульту; хворі були рандомізовані до застосування препарату Церебролізин або плацебо протягом 21 дня в додаток до стандартних реабілітаційних заходів. Оцінка стану пацієнтів проводилася на початковому рівні, безпосередньо після завершення лікування, а також через 2 і 3 місяці після розвитку інсульту. Пластичність рухової мережі оцінювали за допомогою дифузійно-тензорної томографії та функціональної магнітно-резонансної томографії в стані спокою. **Результати.** В обох групах лікування було продемонстровано значуще поліпшення рухових функцій (p < 0,05); тим не менш значуща відмінність між групами була відсутня. Серед

ентів (група препарату Церебролізин: n = 35; група плацебо: n = 35) із порушенням рухових функцій середнього та тяжкого ступеня в межах 7 днів після розвитку інсульту; хворі були рандомізовані до застосування препарату Церебролізин або плацебо протягом 21 дня в додаток до стандартних реабілітаційних заходів. Оцінка стану пацієнтів проводилася на початковому рівні, безпосередньо після завершення лікування, а також через 2 і 3 місяці після розвитку інсульту. Пластичність рухової мережі оцінювали за допомогою дифузійно-тензорної томографії та функціональної магнітно-резонансної томографії в стані спокою. **Результати.** В обох групах лікування було продемонстровано значуще поліпшення рухових функцій (p < 0,05); тим не менш значуща відмінність між групами була відсутня. Серед

пацієнтів із порушенням рухових функцій важкого ступеня, які перенесли інсульт, у групі препарату Церебролізін відзначено значно більш виражене поліпшення рухових функцій порівняно з групою плацебо ($p < 0,05$). Дію препарату Церебролізін було продемонстровано у вигляді обмеження приросту кортикоспінальної дифузії і відновлення сенсомоторної зв'язності. **Висновок.** Показано, що поєднання стандартної реабілітаційної

терапії із застосуванням препарату Церебролізін в підгострому періоді інсульту надає додаткову користь щодо відновлення рухових функцій і пластичних змін кортикоспінального тракту в пацієнтів із порушенням рухових функцій тяжкого ступеня.

Ключові слова: Церебролізін, візуалізація, відновлення рухових функцій, реабілітація, інсульт, лікування в підгострому періоді.

Won Hyuk Chang¹, Chang-hyun Park¹, Deog Young Kim², Yong-Il Shin³, Myoung-Hwan Ko⁴, Ahee Lee⁵, Shin Yi Jang⁶, Yun-Hee Kim^{1,5}

¹Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Center for Prevention and Rehabilitation, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Gangnam-gu, Seoul, Korea

²Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University School of Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan, Korea

⁴Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University, Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

⁵Department of Health Science and Technology, Department of Medical Device Management & Research, SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

⁶HVS Imaging Center, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

CEREBROLYSIN COMBINED WITH REHABILITATION PROMOTES MOTOR RECOVERY IN PATIENTS WITH SEVERE MOTOR IMPAIRMENT AFTER STROKE

Summary. Background. Cerebrolysin is a neuropeptide preparation with neuroprotective and neurorestorative effects. Combining Cerebrolysin treatment with a standardized rehabilitation program may have a potential synergistic effect in the subacute stage of stroke. **This study** aims to evaluate whether Cerebrolysin provides additional motor recovery on top of rehabilitation therapy in the subacute stroke patients with moderate to severe motor impairment. **Methods.** This phase IV trial was designed as a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. A total of 70 patients (Cerebrolysin: $n = 35$, placebo: $n = 35$) with moderate to severe motor function impairment were included within 7 days after stroke onset and were randomized to receive a 21-day treatment course of either Cerebrolysin or placebo, given in addition to standardized rehabilitation therapy. Assessments were performed at baseline, immediately after treatment as well as 2 and 3 months after stroke onset.

The plasticity of motor system was assessed by diffusion tensor imaging and with resting state functional magnetic resonance imaging. **Results.** Both groups demonstrated significant improvement in motor function ($p < 0.05$); however, no significant difference was found between the two groups. In the stroke patients with severe motor impairment, the Cerebrolysin group exhibited significantly more improvement in motor function compared with the placebo group ($p < 0.05$). Effects of Cerebrolysin were demonstrated as restricted increments of corticospinal diffusivity and as recovery of the sensorimotor connectivity. **Conclusion.** The combination of standard rehabilitation therapy with Cerebrolysin treatment in the subacute stroke has shown additional benefit on motor recovery and plastic changes of the corticospinal tract in patients with severe motor impairment.

Key words: Cerebrolysin, imaging, motor recovery, rehabilitation, stroke, subacute therapy.