

Церебролізін® включений до клінічних рекомендацій 3-го ступеня Німецького товариства з нейрореабілітації

Церебролізін® увійшов до клінічних рекомендацій 3-го ступеня Німецького товариства з нейрореабілітації, що ґрунтуються на доказовій базі

- Церебролізін® отримав найвищу оцінку серед лікарських засобів
- Концепція лікування під час дослідження CARS підтвердилася
- Церебролізін® включений до 2 нових європейських клінічних рекомендацій протягом 2 років

Церебролізін®

Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

Церебролізин® включений до 2 нових європейських клінічних рекомендацій протягом 2 років

Клінічні рекомендації 3-го ступеня «Реабілітаційна терапія парезу верхніх кінцівок після інсульту»

→ Парез верхніх кінцівок — один із найпоширеніших проявів пошкодження мозку, такого як інсульт!

“ Церебролізин®

... лікування потрібно починати якомога швидше (протягом 24–72 годин після інсульту) і, якщо добре переноситься, продовжувати 21 день, один раз на добу, внутрішньовенно, на додаток до реабілітації (рівень 1b, оцінка ефектів: помірна якість; рекомендація рівня B; твердий консенсус).

- Церебролізин® отримав найвищу оцінку серед лікарських засобів
- Концепція лікування під час дослідження CARS підтвердилася!
- Відновлення функції верхніх кінцівок має вагомий вплив на якість життя та повсякденну діяльність



Повний текст рекомендацій

- Назва:** Клінічні рекомендації 3-го ступеня «Реабілітаційна терапія парезу верхніх кінцівок після інсульту»
- Автор:** Prof. Dr. med. Thomas Platz; Medical Director Research, BDH (Bundesverband Rehabilitation) Federal Rehabilitation Association, Head of Neurorehabilitation Working Group, Greifswald University Medicine
- Якість:** Якість доказів була оцінена відповідно до GRADE!

Настанова S3 «Реабілітаційне лікування парезу верхньої кінцівки після інсульту» Німецького товариства з нейрореабілітації (DGNR): повна версія

1. Класи доказовості, оцінка якості доказів та сили рекомендацій.

Метою створення настанов S2e і S3 є формулювання рекомендацій, заснованих на доказах, для застосування у клінічній практиці на основі всебічного систематичного пошуку та критичної оцінки наявних даних.

Настанови S2e зазвичай розробляються однією групою спеціалістів. Настанови S3 розробляються різними групами спеціалістів відповідно до консенсусного методу настанов S2k (додатково до систематизованої доказової бази). Ця настанова є настановою S3. Цей документ наводить загальний план методу, який ґрунтується на інструкціях Асоціації наукових медичних товариств Німеччини (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften — AWMF) (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>) і який детально роз'яснюється авторами Platz та Quintern у 2009 році та Platz у 2017 році в контексті розробки рекомендацій Німецького товариства з нейрореабілітації (DGNRL). Мета полягає в тому, щоб читач міг прослідкувати різні етапи оцінки та класифікацій, які є основою рекомендацій, заснованих на доказах. Створення настанов розподіляється на наступні робочі етапи (від оцінки доказів до формулювання рекомендацій):

(I) Для окремих джерел (оригінальні статті, систематичні огляди та метааналізи)

1. методологічна оцінка (на предмет валідності) окремих джерел,
2. класифікація окремих джерел з огляду на доказовість (від 1а до 5 відповідно до Oxford Centre for Evidence-based Medicine — Levels of Evidence («Оксфордський центр з доказової медицини — рівні доказів»), версія березня 2009; <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march2009/>),
3. резюме висновків, отриманого контенту та рекомендації з окремих джерел та

(II) резюме даних з усіх джерел, в яких обговорюється одне питання (наприклад, метод лікування) (оригінальні статті, систематичні огляди та метааналізи),

4. докази найвищого класу (за даними Центру доказової медицини (CEBM)), які в основному використовуються як доказова база для створення рекомендацій щодо лікування,
5. резюме оцінки контенту (за якістю та доказовістю) включених джерел з точки зору довіри до них з огляду на силу ефекту (лікування) та
6. класифікація створених рекомендацій для практичного клінічного застосування.

Класи доказів включених досліджень / робіт були узагальнені щодо кожного питання та / або цільового критерію. Зазначено найвищий клас доказів згідно з класифікацією CEBM, який в основному використовувався як доказова база для рекомендації щодо лікування, тобто від 1а (систематичний огляд) до 5 (відсутні докази, думка експерта).

Якість доказів щодо конкретного питання або цільового параметра настанов узагальнено та розподілено на чотири категорії, подібні до системи GRADE («Ступені рекомендацій, Оцінка, Розвиток та Оцінка» (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation; www.gradeworkinggroup.org)) (Balshem et al., 2011):

- Висока якість — ми впевнені, що реальний ефект близький до оціночного ефекту.
- Помірна якість — ми маємо деяку довіру до оціночного ефекту: реальний ефект, ймовірно, близький до прогнозованого ефекту, але існує ймовірність того, що він має відповідні відмінності.
- Низька якість — ми маємо обмежену довіру до оціночного ефекту: реальний ефект може легко відрізнятись від оціночного ефекту.
- Дуже низька якість — наша довіра до оціночного ефекту дуже мала: реальний ефект, ймовірно, відрізняється від оціночного ефекту.

Така система оцінки якості (GRADE) має на меті показати оцінений рівень стабільності даних для конкретної терапевтичної опції. Наприклад, «висока якість» превалює, коли метааналізи численних рандомізованих контрольованих досліджень з великою кількістю пацієнтів та низькою варіабельністю (неоднорідністю) результатів протягом всього дослідження дають підстави оцінювати терапевтичний ефект як дуже певний, і можна припустити, що подальші дослідження не сильно вплинуть на цю оцінку. На іншому боці спектра оцінювання знаходяться ситуації, коли не проводилося жодних контрольованих досліджень, які б дали певну визначеність, наприклад, при оцінці терапевтичного ефекту. У цьому випадку припускається «дуже низька якість».

Якість може бути оцінена таким чином лише тоді, коли будуть відомі та оцінені всі дані клінічних досліджень, систематичних оглядів та метааналізів. У цьому випадку остаточне оцінювання якості є вирішальним для прийняття клінічного рішення, а тому для формулювання рекомендації. Оцінка якості доказів відповідно до системи GRADE базується на методичному результаті. У цих настановах оцінка базувалася на терапевтичних ефектах щодо активних функцій верхньої кінцівки (на пошкодженому або активному рівні) та /або самооцінці можливості використовувати паралізовану верхню кінцівку, а не на потенційних додаткових ефектах щодо базових здібностей у повсякденному житті, участі у найбільш широкому сенсі, якості життя, записях про прийнятність лікування або шкоду, спричинену лікуванням (побічні ефекти).

Рекомендація щодо або проти певного втручання (відповідний цільовий критерій) визначається лише відповідно до вищенаведеної специфікації узагальненої якості доказів для запитання.

Відповідно до методу, *ступені рекомендацій* встановлюються членами робочої групи як частина формального консенсусного процесу. Окрім критеріїв GRADE, чітко визначені додаткові критерії для клінічної оцінки застосовності та переміщення доказів (Guyatt et al., 2006; Andrews et al., 2013):

- оцінка використання проти ризику;
- сила ефекту результатів дослідження та довіра до їхньої оцінки;
- клінічна релевантність (наскільки можливо вимірювати показники ефективності щодо відповідності досліджуваних груп та застосованих доз);
- відповідність показників та переваг у постраждалих осіб;
- патопсихологічні та клінічні ймовірності;
- практичність настанов щодо їхнього використання в актуальній терапевтичній практиці (включаючи потреби в ресурсах та споживання тощо, структурну якість, якої ще не існує);
- етичні зобов'язання (необхідність діяти).

Таблиця 1. Класифікація ступенів доказів, рекомендацій та сили консенсусу у настановах як вираження ступеня визначеності/невизначеності бази знань для відповідних рекомендацій [за Muche-Borowski та Kopp, 2015; та Platz, 2017].

Якість доказів	Дослідження, що лежать в основі	Позначення
Висока	Високоякісна систематична робота щодо огляду (з метааналізом або без нього) рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (РКД)	1a
	Індивідуальні РКД із дуже низьким ризиком спотворення і високоточним ефектом оцінки (вузький довірчий інтервал)	1b
Помірна	Високоякісна систематична робота щодо огляду когортних досліджень	2a
	Індивідуальні когортні дослідження з дуже низьким ризиком спотворення і/або індивідуальні РКД з релевантним ризиком спотворення або ефектом оцінки низької точності (широкий довірчий інтервал)	2b
Низька	Дослідження «випадок – контроль»	3
Дуже низька	Серія випадків, доповідь про клінічний випадок	4

Ступінь рекомендацій	Формулювання	
Сильна рекомендація	Повинна застосовуватися/не повинна застосовуватися	A / A-
Рекомендація	Слід застосовувати/не слід застосовувати	B / B-
Відкрита рекомендація	Може бути розглянутою	0

Класифікація рекомендацій у цих настановах відповідає нормам AWMF (AWMF, 2012) — категорії: «повинно» (A), «слід» (B) або «можна» (0) та/або негативні рекомендації/відмови: «не повинно» (A-), «не слід»(B-) (див. таблицю 1).

Докази високої якості із самого початку використовуються для створення сильних рекомендацій, докази помірної якості — для створення рекомендації та докази низької якості — для створення відкритих рекомендацій. Додаткові критерії для клінічної оцінки застосовності та переміщення доказів, що зазначені вище, можуть призвести до відхилення від цього правила в межах розробки рекомендацій: на основі доказів можна сформулювати більш сильні або більш слабкі рекомендації, ніж були б у випадку, якщо єдиною основою була б якість доказів.

Також слід пам'ятати, що рекомендації ефективні в контексті індивідуальних цілей реабілітації пацієнта. Вони застосовуються у тих ситуаціях у процесі ліку-

вання, коли поліпшення активної функції верхньої кінцівки (на пошкодженому або активному рівні) та/або самооцінка можливості використовувати паралізовану верхню кінцівку є індивідуальною метою лікування.

2. Актуальність

Парез верхньої кінцівки — це одне з найпоширеніших ушкоджень внаслідок пошкодження мозку, наприклад, інсульту. Геміпарез (параліч лише однієї сторони тіла) є одним із найбільш значущих предикторів тривалої інвалідності. Порушення рухової функції враженої верхньої кінцівки можуть бути причиною до 50% змін функціональної автономності хворих на інсульт (Mercier et al., 2001). Ступінь пошкодження функції верхньої кінцівки через кілька тижнів після інсульту асоціюється зі ступенем інвалідності через півроку (Hankey et al., 2002; Meijer et al., 2003). Це відображається, наприклад, певними труднощами у повсякденній діяльності та потребами в допомозі у повсякденній активності та виконанні соціальних ролей (Desrosiers et al., 2003). Параліч верхньої кінцівки також впливає на можливості пацієнтів знову повернутися до повноцінного повсякденного життя після інсульту.

3. Симптоми

Тяжкість паралічу верхньої кінцівки після інсульту зазвичай не є поширеним явищем. У разі парезу верхньої кінцівки, швидше за все, має місце бімодальний розподіл численних пацієнтів із легкими або важкими обмеженнями функції верхньої кінцівки (Nakayama et al., 1994; Wade et al., 1983). Тобто у багатьох пацієнтів функціонування враженої верхньої кінцівки відсутнє, і така ж кількість пацієнтів може виконувати численні функції верхньою кінцівкою, хоча й незграбно.

У пацієнтів із тяжким парезом верхньої кінцівки виконання повсякденних функцій цією кінцівкою часто є неможливим або функціонування паретичної руки здійснюється лише в дуже обмеженій мірі. Пацієнти мають істотні проблеми з активною руховою функцією зі значними обмеженнями виконання рухів або стабілізації окремих сегментів кінцівок, їхньої координації, а також інтеграції динамічних аспектів руху та функції утримання будь-яких предметів. Симптоми порушеної активної рухової функції часто супроводжуються симптомами «спастичного» діапазону з патологічною реакцією м'язів на розтягнення, підвищеною резистентністю щодо пасивних рухів, неправильно поставою та скороченням м'язів тканин.

У пацієнтів із легким парезом верхньої кінцівки активні рухи в цій кінцівці збережені майже в повному обсязі та м'язова сила в ній значною мірою зберігається в межах норми, і, відповідно, такі пацієнти можуть користуватися паретичною рукою для виконання численних повсякденних справ. Однак рухи часто все ще повільні і, з клінічної точки зору, незграбні. У повсякденному житті рухові функції вимагають складних і різноманітних сенсомоторних навичок, таких як швидкість, фракціонованість сегментарних рухів у кінцівці, можливість виконання захоплення предметів та спритність при маніпулюванні предметами, цільова орієнтація рухів або точна координація комплексу «око — рука», наявність яких необхідна в різних комбінаціях при виконанні повсякденних завдань. Функціональний дефіцит у пацієнтів з легким парезом нижньої кінцівки проявляється у всіх цих сферах діяльності і, отже, у разі виконання численних повсякденних завдань, які вимагають певної швидкості та точності.

Симптоми, які зазвичай асоціюються з паралічем, включають соматосенсорний дефіцит, який може вплинути на якість поверхневої чутливості (наприклад, естетія, алгезія, термаестезія, двоточкова дискримінаційна чутливість) та / або пропріоцеп-

цію (відчуття пози, палестезія) та послідовний стереогноз. Також часто повідомляється про різні форми чутливої парестезії та нейрогенних больових синдромів.

Активність верхньої кінцівки в повсякденному житті також може бути обмежена через додатковий дефіцит, який часто виникає після інсульту. Наприклад, після інсульту в ділянці лівої півкулі, апраксія часто може призвести до білатерального обмеження функції руки (Walker et al., 2004). Використання контралатеральної руки в повсякденному житті також може бути зменшене через неглект-синдром (однобічне просторове ігнорування) внаслідок пошкодження правої півкулі (Vanbellinghen et al., 2017), яке можна покращити за допомогою лікування неглект-синдрому (Nyffeler et al., 2019).

Лікування порушень, що не спричинені парезом, таких як порушення чутливості, апраксія або неглект-синдром, не включені до цієї настанови, але їх слід враховувати в комплексі з лікуванням порушеної функції верхньої кінцівки.

4. 6.28.6. Церебролізін

Церебролізін складається з низькомолекулярних нейропептидів, а також вільних амінокислот. Він є екстрактом протеїну мозку свиней і має нейропротекторні та нейротрофічні властивості. Препарат ліцензований в Австрії для лікування інсультів.

5. Рандомізовані контрольовані дослідження

Метою рандомізованого контрольованого дослідження хворих на гострий інсульт було встановити, чи сприяє Церебролізін відновленню рухових функцій, зокрема верхньої кінцівки (Muresanu et al., 2016). 208 хворих лікувалися Церебролізином (в/в 30 мл/добу) або плацебо (фізіологічний розчин), а також отримували реабілітаційне лікування, починаючи від 24 до 72 годин після інсульту, протягом 21 доби. Не тільки одразу після лікування, але й під час подальшого періоду спостереження протягом 90 днів з моменту розвитку інсульту у пацієнтів групи лікування Церебролізином відзначено значно більш виражене покращання. Середні зміни від базового рівня до 90-ї доби з моменту розвитку інсульту за шкалою ARAT (первинна змінна) становили $30,7 \pm 19,9$ (MW \pm SD) [медіана 32,0 IQR 36,5] після введення Церебролізину та $15,9 \pm 16,8$ [медіана 11,0 IQR 22,0] після введення плацебо.

«Глобальний статус», який оцінювався за 12 різними шкалами, також показав релевантну перевагу у відновленні у групі лікування Церебролізином (критерій Манна-Вітні 0,62; 95% ДІ 0,58–0,65; P < 0,0001). Таким чином, профіль безпеки Церебролізину був порівнянний із лікуванням плацебо.

Рекомендації

Використання Церебролізину може розглядатися при гострих (підгострих) інсультах із парезом верхньої кінцівки, коли цілями лікування є відновлення рухових функцій руки / кисті та загальне функціональне відновлення (рівень доказовості 1b, оцінка ефектів: помірна якість; ступінь рекомендацій 0; сильний консенсус).

Застосування препарату слід починати якомога швидше (від 24 до 72 годин після інсульту) і, якщо він добре переноситься, призначати протягом 21 доби, один раз на добу, внутрішньовенно, на додаток до реабілітаційних заходів (рівень доказовості 1b, оцінка ефектів: помірна якість; ступінь рекомендацій B; сильний консенсус). Також при призначенні треба брати до уваги специфічні рекомендації виробника препарату.

Реабілітація функції верхньої кінцівки після інсульту, заснована на даних доказової медицини: огляд

Thomas Platz

Prof. Dr. med., Medical Director of Research, BDH Federal Association for Rehabilitation. Director of AG Neurorehabilitation, Greifswald University Hospital. President of the German Neurorehabilitation, DGNR, Head Education Committee. Chair SIG Clinical Pathways, World Federation for NeuroRehabilitation, WFNR.

Чи призводить використання різних програм та різних «доз» реабілітаційних заходів у пацієнтів із парезом верхньої кінцівки в результаті інсульту до зменшення парезу, поліпшення активних рухів, м'язової сили та активності у верхній кінцівці? Це питання розглядається в даній статті.

Існують різноманітні варіанти лікування, які можна застосувати у випадку парезу нижньої кінцівки після інсульту [1,4]. На додаток до складових терапії важливу роль у прийнятті клінічного рішення також відіграють інші аспекти, такі як організація та «дозування» лікування [3].

Ця стаття звертає увагу клініцистів на огляд висновків, які можна зробити із сучасних знань про клінічну ефективність. Стаття ґрунтується на доказах, що наведені в настановах S3 «Реабілітаційне лікування парезу верхньої кінцівки після інсульту», які були розроблені декількома асоціаціями експертів під керівництвом Німецького товариства з нейрореабілітації (DGNR) і в яких розглядається наступна проблема: «Чи призводить реабілітаційна терапія (наприклад, фізіотерапія, ерготерапія, голкорексфлексотерапія, електростимуляція, робототерапія, біологічна терапія, медикаментозна терапія), яка застосована в різних «дозах» (наприклад, різної тривалості) або має різний склад, до зменшення парезу, поліпшення активних рухів та м'язової сили, а також покращання активності у верхній кінцівці у пацієнтів із парезом руки в результаті інсульту?»

Дослідження. Докази із рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) — це клінічна наукова інформація, яка, швидше за все, дозволяє зробити достовірні оцінювання. Систематичні огляди (СО) узагальнюють дані з наявних доступних РКД і за допомогою метааналізів, в яких аналізується ефективність в різних дослідженнях із точки зору статистики, можуть визначити сучасний стан науки щодо знання терапевтичних ефектів та їхньої сили.

Настанови. Відповідно, у настановах проводиться систематичний пошук даних РКД та СО, виконується їхня критична оцінка та формулюються рекомендації для

клінічної практики, засновані на доказах [2]. Настанови вже майже завершено; незабаром очікується їхня публікація Асоціацією наукових медичних товариств Німеччини (AWMF) (www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html). Настанова має обсяг понад 270 сторінок. Таким чином, неможливо передрукувати її вміст в повному обсязі. Слід спробувати зробити резюме ключових аспектів, заснованих на доказах, для використання їх у клінічній практиці. Висновки, наведені тут для клінічної практики, не являють собою офіційну узгоджених рекомендацій із настанови. Читачам рекомендується більш детально ознайомитися з оригінальним текстом настанови та обрати з неї для себе конкретні рекомендації.

Методологія

Спочатку, а потім протягом останніх років повторно, проводився систематичний пошук рандомізованих контрольованих досліджень та систематичних оглядів, включаючи рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені проблемі, для вирішення якої створюється настанова. Останній систематичний пошук датується липнем 2017 року.

Після вибору літературних джерел із використанням критеріїв включення та виключення, спочатку оцінювали обґрунтованість окремих посилань за допомогою стандартизованого списку. Потім із окремих публікацій були вилучені найважливіші дані щодо проблеми, яка розглядається в настанові, і по кожному окремому посиланню робилася оцінка наслідків для клінічної практики, які виходять із цих даних. Для різних літературних джерел було створено синопсис, який відображає всі рандомізовані контрольовані дослідження та систематичні огляди, включаючи окремі втручання, разом із їхніми результатами, з одного боку у вигляді таблиць із доказовою базою, а з іншого — у вигляді текстового резюме.

Потім рекомендації були введені до настанови на основі цього резюме, огляду результатів щодо форми втручання або розгляду певних питань з реабілітації верхньої кінцівки. Виходячи з рекомендації, важливо було враховувати підгрупу хворих на інсульт із паралічем верхньої кінцівки, іншими словами, пацієнтів із ураженням легкого, середнього та тяжкого ступеня, і/або термін призначення лікування після інсульту (одразу чи пізніше), а також з'ясувати, при якому ступені тяжкості інсульту та при якому виді лікування, який ефект та яка мета можуть бути досягнуті. При цьому якість доказів оцінювалася за системою GRADE, потім занотовувалися рекомендація та її ступінь, огляд ефектів та якості доказів. У повній текстовій версії настанови це спочатку надається у вигляді довгого тексту; наприкінці цього тексту міститься огляд рекомендацій, що охоплюють приблизно 20 сторінок.

Як зазначалося вище, тут не можливо відтворити рекомендації 1:1, однак для клінічної практики слід надати огляд важливих висновків із доказів.

Результати

Ситуація щодо досліджень та якості цих досліджень

В результаті систематичного пошуку літератури в PubMed та в Кокранівській бібліотеці обрано загалом 411 рандомізованих контрольованих досліджень, які можуть бути використані для процесу обробки доказів, та 114 систематичних оглядів. Методологічна якість включених досліджень була переважно доброю, при цьому несуттєва частка публікацій була оцінена як ті, що мають недостатню внутрішню достовірність. Однак навіть у рандомізованих контрольованих дослі-

дженнях з адекватною методологією дуже часто спостерігалися слабкі місця в деталях, що впливали на інтерпретацію. Це іноді пов'язано з порівняльністю групи втручання та контрольної групи на початку дослідження, а також із тим, що часто не всі учасники досліджуваної групи оцінювались так, як планувалося спочатку (не було аналізу по «наміченому лікуванню»). Часто ефекти оцінювали лише в кінці втручання, а стійкі ефекти терапії не були задокументовані після періоду без лікування. Також часто не були задокументовані побічні ефекти.

Разом з тим вражає наявність великої кількості рандомізованих контрольованих досліджень, а також систематичних оглядів та метааналізів стосовно проблеми реабілітації верхньої кінцівки після інсульту. Навіть якщо докази виділяють слабкі місця, все ще існує дуже велика база даних із первинними (достатніми) якісними дослідженнями (рандомізоване контрольоване дослідження), і, отже, існує можливість для широкого створення рекомендацій, заснованих на доказах.

Інтенсивність та види організації

Якщо бажано прискорити відновлення активності верхньої кінцівки у пацієнтів із підгострим інсультом, доцільно проводити специфічну терапію протягом 30 хвилин на день. Специфічне щоденне дво- або тригодинне тренування верхньої кінцівки може призвести до підвищення ефективності селективних рухів та активності у ній. На пізніх фазах післяінсультного періоду, залежно від індивідуальних цілей лікування, для досягнення удосконалення функцій може бути доцільним структуроване повторне тренування 90–270 хвилин на тиждень.

Лікування не обов'язково повинно бути єдиним застосовуваним методом. Іншими варіантами є кругове тренування в малих групах, індивідуальне тренування, в тому числі вдома, якщо воно добре структуроване і відбувається під регулярним терапевтичним наглядом. Також можна використовувати варіанти телереабілітації. Крім того, корисним додатком може стати навчання медперсоналу або членів родини та надання їм певних вказівок щодо проведення терапії.

Лікування без застосування пристроїв

Реабілітаційне лікування верхньої кінцівки, що спрямоване на поліпшення функції та активності, повинно включати активні тренування. Це можливо при білатеральному тренуванні, хоча його переваги не можна було продемонструвати.

Тренування, що сфокусоване на ураженні в контексті базового тренування верхньої кінцівки, повинно включатися до комплексу лікування, який пропонується у підгострій стадії інсульту пацієнтам із тяжким паралічем, якщо метою є досягнення поліпшення селективної рухливості. У пацієнтів із легким парезом верхньої кінцівки в підгострій стадії інсульту слід включати тренування здібності руки, щоб підвищити функціонування сенсорно-моторної системи, якщо лікування фокусується саме на цьому.

Завдання — специфічне тренування, в якому вправи завжди виконуються в контексті повсякденного завдання, демонструє статистично стабільний ефект щодо функції руки та кисті, хоча він варіює в різних дослідженнях, і не завжди може характеризуватися як безпечний. Таким чином, таке тренування є варіантом терапії, якщо за мету поставлено покращання активності верхньої кінцівки.

Когнітивне сенсорно-моторне тренування за Perfetti також можна проводити у пацієнтів із тяжким парезом верхньої кінцівки в гострому періоді інсульту з метою поліпшення активності верхньої кінцівки.

Наступним варіантом є функціональне силове тренування, завданням якого є цілеспрямований розвиток сили.

В процесі дзеркальної терапії пацієнт робить рухи неураженою (або менш ураженою) рукою та спостерігає це в дзеркалі, уявляючи, що паралізована рука теж виконує рухи в повному обсязі. Дзеркальна терапія рекомендується пацієнтам із помірним парезом верхньої кінцівки у підгострому та віддаленому періоді інсульту, якщо є бажання покращити рухливу функцію руки, і якщо цей метод застосовується, він має проводитися як самостійне тренування під наглядом.

Так само може бути запропоновано ментальне самостійне тренування, при якому пацієнт згодом подумки повторює вправи, які він виконував ураженою верхньою кінцівкою.

У пацієнтів, які могли б користуватися функцією верхньої кінцівки, але не роблять цього спонтанно, іншими словами, демонструють «вивчене невикористання», для досягнення більш широкого залучення ураженої руки до повсякденної діяльності може бути корисна терапія, що індукує рухи, або індукована обмеження рухова терапія (СІМТ), якщо є можливість організувати її проведення.

Безмоторні, механічні терапевтичні пристрої

Існує цілий спектр пристроїв, які можна використовувати для реабілітації верхньої кінцівки. Безмоторні пристрої підтримують пацієнта у практиці повторних рухів рукою. До них відносять «BATRAC: білатеральне тренування верхніх кінцівок із ритмічним слуховим сигналом» або Reha-Slide, також відомий як Nudelholz (скалка), ергометр для рук та інші пристрої. Особливо їх можна запропонувати пацієнтам із тяжким паралічем верхньої кінцівки в підгострій стадії інсульту для підтримання активної функції кисті та руки.

Також пристрої, які використовують додаток віртуальної реальності, можна використовувати в інституті або для самостійних тренувань у домашніх умовах для поліпшення вибіркової рухливості або вимірювання активних рухів.

Робототерапія верхньої кінцівки

У разі тяжкого паралічу, особливо у підгострому періоді інсульту, робототерапія, якщо є можливість її використовувати, є корисним доповненням до лікування. Робототерапія верхньої кінцівки може забезпечити технічну підтримку пацієнтів під наглядом, і вони можуть практикувати виконання конкретних рухів, які вони в іншому випадку не зможуть зробити самостійно, із високою частотою їхнього повторення. Залежно від пристрою, можна тренувати рухи у плечовому та ліктьовому суглобах, рухи у передпліччі та зап'ясті чи пальцях. Робототерапія верхніх кінцівок також може використовуватися у віддаленому періоді інсульту.

Електростимуляція

Нейром'язова електростимуляція, при якій безпосередньо стимулюються периферичні нерви та м'язи, пов'язана з вольовою активністю через електроміографічний тригер і являє собою додаткову технічну можливість лікування груп м'язів верхніх кінцівок навіть у разі тяжкого парезу. Загалом, дані є широкими, але все ще слабкими, тому лікування за допомогою електростимуляції розглядається як варіант.

Особлива увага приділяється нейром'язовій електростимуляції плечових м'язів у підгострій стадії інсульту з метою лікування або профілактики підвиху,

або для лікування розгиначів зап'ястя та пальців у разі тяжкого неповного парезу кисті та пальців, якщо це можливо, із ЕМГ-тригером. Пацієнтам із тяжким неповним паралічем кисті, але з принаймні частково збереженими проксимальними руховими навичками з функцією руху і утримання, може бути запропонована функціональна багатоканальна електростимуляція (FES), яка дозволяє виконувати рухи, що імітують стискання та розтискання предметів під час електростимуляції, щоб практикувати повсякденну активність з метою поліпшення дистальної селективною рухливості (руки та пальці).

При електростимуляції в цілому необхідно враховувати конкретні протипоказання, пов'язані з використанням даного пристрою.

Неінвазивна стимуляція мозку

Повторна транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS). У клінічних дослідженнях як інгібуюча низькочастотна rTMS (низька частота) неураженої півкулі, так і збуджуюча rTMS (висока частота) ураженої півкулі продемонстрували стійкий позитивний терапевтичний ефект помірної клініко-релевантної сили. Результат виявився найкращим при використанні цих методик у гострому періоді інсульту та найсильнішим у дослідженнях, де було проведено п'ять сеансів цієї терапії. Ці результати характерні для пацієнтів із легким та помірним парезом верхньої кінцівки. На основі цих доказів рекомендація щодо клінічного застосування даної методики у підгострому періоді інсульту є виправданою, а у віддаленому періоді вона розглядається як варіант. Також треба брати до уваги стандарти безпеки, протипоказання та аспекти законодавства про лікарські засоби.

Транскраніальна терапія прямим струмом (rDCS). У пацієнтів у підгострому та віддаленому періодах інсульту із помірним та тяжким парезом верхньої кінцівки, у випадку загально нестабільних варіабельних позитивних аспектів терапії, не рекомендується використовувати поза протоколами дослідження ані анодальну (збудливу) стимуляцію (atDCS) іпсилатеральної моторної кори, ані катодні стимуляції контралатеральної ділянки кори (ktDCS) або комбіновану стимуляцію обох півкуль.

Медикаментозне лікування

Щодо ботулотоксину А, є чітке показання його застосування у разі тяжкого парезу, який через спастичність впливає на те, наскільки добре паралізована рука може бути інтегрована у процес виконання повсякденної діяльності, іншими словами, на її пасивну функцію. У таких випадках слід брати до уваги лікування ботулотоксином А. Це також може позитивно впливати на біль навколо ділянки спастичного парезу.

Однак у випадку пацієнтів із спастичністю, щоб заохотити активні рухові навички у верхній кінцівці, а точніше, її функції, зазвичай не рекомендується використовувати ботулотоксин А ані одразу після виникнення інсульту, ані в більш пізньому періоді. Однак в окремих випадках лікування спастичності за допомогою ботулотоксину А, він може сприяти підтримці активних функцій, і в цьому контексті його можна використовувати.

Стимуляція відновлення моторних функцій

Існує декілька препаратів, щодо яких наявні докази, що їхнє використання може покращити функціональне відновлення, особливо у разі тяжкого парезу

верхньої кінцівки. До них належать L-допа, флуоксетин та Церебролізін. Зокрема, ці препарати можуть підтримувати функцію відновлення незабаром після розвитку інсульту і, виходячи з наявної доказової бази, можуть бути використані в цьому контексті. Однак слід зазначити, що таке використання є off-label (не за інструкцією) (L-допа, флуоксетин), а Церебролізін не скрізь схвалений та доступний (наприклад, в Австрії).

Щодо інших препаратів, таких як донепезил або D-амфетамін, наявні дані не виправдовують використання їх в реабілітації верхньої кінцівки після інсульту.

Тейпування та ортези

Носіння шин для підтримки зап'ястя та тейпування плечового суглоба протягом декількох годин може мати позитивний, навіть профілактичний, вплив на біль у відповідних суглобах у разі тяжкого паралічу руки, і такі методи можна використовувати з терапевтичною метою. Це стосується також інших шин, які запобігають звисанню паралізованої верхньої кінцівки, наприклад, використання позиційної подушки або столу на інвалідному візку. Цю рекомендацію, як правило, слід враховувати (думка експерта).

Використання підтримуючих ортезів та тейпування суглобів руки, в якій має місце тяжкий центральний параліч, не стимулюють відновлення активних функцій. Тобто ці методи не слід використовувати з метою лікування.

Як свідчать дані з Настанови з реабілітації верхньої кінцівки, існує широкий спектр знань, отриманих в ході клінічних досліджень та систематичних оглядів з метааналізами, які демонструють, як реабілітаційне лікування може стимулювати відновлення функції верхньої кінцівки, як на рівні пошкодження, так і на активному рівні і, посиляючись на суб'єктивну оцінку, відновлювати можливість залучення руки до виконання повсякденних завдань.

Якщо реабілітація верхньої кінцівки була спеціально сфокусована на проблемах руки із центральним паралічем, її ефективність завжди була доведена. У випадку тяжкого паралічу верхньої кінцівки це конкретно стосувалося відновлення вибраних рухів; у осіб із легким ступенем ураження було поліпшення сенсорно-рухових функцій з точною, тонкою та цілеспрямованою руховою функцією.

Особливу увагу слід звернути на те, що для багатьох існуючих форм лікування, включаючи альтернативні, лікування проводиться на межі діапазону можливостей, інакше кажучи, пацієнт не повинен виконувати менший об'єм рухових навичок, ніж він може виконати, або, навпаки, сильно перенапружуватися при їхньому виконанні. Важливо, щоб пацієнт сконцентрувався на конкретних аспектах рухового контролю, які слід вдосконалити, і щоб він здійснював ці тренування у високих «дозах», іншими словами, з високою частотою повторення, тому що при тренуванні рухових навичок потрібна висока частота повторення певних вправ.

У разі тяжкого парезу часто є корисними пристрої, які запускають початкові рухи. Це можуть бути пасивні чи активні пристрої. Крім того, підтримка, яку надає терапевт, також може забезпечити виконання такого об'єму рухів, який був би неможливим без використання вищевказаних пристроїв.

У разі легкого парезу важливо, щоб ліміт продуктивності підтримувався таким чином, щоб фактично була можлива орієнтація на досягнення.

Що стосується організації, в принципі, є індивідуальні методи лікування, які можуть забезпечити певний рівень структури та підтримки. Крім того, можливе також групове лікування або домашні тренування. Однак у цьому випадку для

кожного пацієнта слід визначити, чи може бути реалізований весь терапевтичний контент, організаційні та певні специфічні для пацієнта умови, щоб вищезазначені основні принципи реабілітації рухових функцій були досягнуті при лікуванні верхньої кінцівки в групі або вдома. На жаль, часто це не є можливим, і тоді навіть ті види лікування, які більше підходять в плані організації, не дають успішного результату і, таким чином, вони не є ані клінічно вигідними, ані економічно ефективними.

Безумовно, цікавою є опція підтримки тренування іншими видами лікування, які можуть стимулювати функціональну перебудову мозку. До них належать повторювана транскраніальна магнітна стимуляція та медикаментозне лікування, що діють на центральну нервову систему для модуляції мозкових зв'язків і трансмітерних систем, які важливі для навчання руховим навичкам та відновлення рухових навичок.

Список літератури:

1. Platz T, Schmuck L. Arm rehabilitation: Current concepts and therapeutic options. *Nervenarzt* 20J6; 87: 1 057–JO6J
2. Platz T. Leitlinien in der Neurorehabilitation [Guidelines in Neurorehabilitation]. *Akt Neurol* 20J 7; 44: 539–544
3. Platz T, Schmuck L, Roschka S. Dosis-Wirkungs- Beziehung bei der Behandlung der oberen Extremität nach Schlaganfall [Dose-Response Relationship in the Treatment of the Upper Extremities after a Stroke]. *Neurol Rehabil* 2017; 23: 45–52
4. Platz T, Schmuck L, Roschka S. Neurorehabilitation der Armfunktion [Neurorehabilitation of the Arm Function]. In: Platz T, Hrsg. Update Neurorehabilitation 2018. Tagungsband zur Summer School Neurorehabilitation. Bad Honnef: Hippocampus; 2018: 89–109

Оригінал статті надрукований
в *Neuroreha* 2020; 12: 58–62

Thomas Platz

Prof. Dr. med., Medical Director of Research, BDH Federal Association for Rehabilitation. Director of AG Neurorehabilitation, Greifswald University Hospital. President of the German Neurorehabilitation, DGNR, Head Education Committee. Chair SIG Clinical Pathways, World Federation for NeuroRehabilitation, WFNR

Evidence-based arm rehabilitation after stroke — an overview

Церебролізін® включений до 2 нових європейських клінічних рекомендацій протягом 2 років

Клінічні рекомендації 3-го ступеня «Реабілітаційна терапія парезу верхніх кінцівок після інсульту»

→ Парез верхньої кінцівки —
один із найпоширеніших ускладнень інсульту!



B
*Лікування під час дослідження CARS
Церебролізін® + реабілітація
впродовж 21 дня*

- Церебролізін® **отримав найвищу оцінку** серед лікарських засобів
- **Концепція лікування під час дослідження CARS підтвердилася!**
- Відновлення функції верхніх кінцівок має **вагомий вплив** на **якість життя** та **повсякденну діяльність**



Повний текст
рекомендацій

- Назва:** Клінічні рекомендації 3-го ступеня
«Реабілітаційна терапія парезу верхньої кінцівки після інсульту»
- Автор:** Prof. Dr. med. Thomas Platz; Medical Director Research, BDH
(Bundesverband Rehabilitation) Federal Rehabilitation Association, Head
of Neurorehabilitation Working Group, Greifswald University Medicine
- Якість:** Якість доказів була оцінена відповідно до GRADE!

ОДНА МИТЬ. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

В минулому місяці Павло Іванович переніс інсульт.
Сьогодні він виграв свою першу партію.

- В 2 рази збільшує шанси пацієнта на виживання³
- В 3 рази краще відновлює моторну функцію⁴
- В 3 рази більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁵
- Покращує когнітивні функції⁶ та зменшує депресію⁵
- Високий рівень безпеки⁷



1. Österreichische Post AG, MZ 072037411 M. MEDMEDIA Verlag, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, ISSN 2223-0629. 2. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z, Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 4. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 5. Muresanu D.F., Heiss W-D, Hoernberg V., Bajenary O., Hong Z, Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARAS) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 6. 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. 7. J. Thorne et al., Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

Церебролізин® (CEREBROLYSIN®). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТХ N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізин® відзначаються рідко (> 1/10000 – < 1/1000) або мають поодорокний випадок (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі загаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізин® 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 фахівця у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, діє від 21.03.2019.

www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн. пацієнтів

Церебролізин®
Воз'єдне нейрони.
Надиhaє на життя.