

ДОСЛІДЖЕННЯ CARS та інші вагомі докази ефективності Церебролізину у постінсультній реабілітації — думка експертів



Ще у 2004 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) назвала інсульт глобальною епідемією. І незважаючи на заходи, спрямовані на зниження частоти серцево-судинних захворювань і смертності від інсульту, тягар хвороби залишається високим. Проблемою є не лише вражаючі показники смертності. Сьогодні інсульт є провідною причиною інвалідності у світі (WSO — Всесвітня організація боротьби з інсультом, 2019).

Саме тому важливого значення набувають не лише превентивні заходи, а й пошук ефективних методів післяінсультної реабілітації, спрямованих на зменшення шкоди, нанесеної головному мозку хворого. Основна мета таких інтервенцій полягає в тому, щоб почати діяти одразу ж після екстреного лікування, щоб пацієнти могли максимально швидко адаптуватися та відновити соціальне функціонування.

Редакція ВД «Здоров'я України» поспілкувалася із трьома досвідченими неврологами, які кілька років тому брали участь як дослідники у міжнародному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні CARS (Dafin F Muresanu et al., 2016): професоркою **Тамарою Сергіївною Міщенко** з Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, професором **Сергієм Петровичем Московко** з Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та професоркою, член-коресподенткою НАМН України **Людмилою Антонівною Дзяк** із Дніпропетровської медичної академії.

У дослідженні, яке стало темою розмови, порівнювали ефективність стандартизованої нейрореабілітації у пацієнтів після перенесеного інсульту з такою із додаванням фармакологічного засобу Церебролізин®. Зараз цей метод лікування широко визнаний на міжнародному рівні, і ми хотіли поговорити з українськими дослідниками про їхню думку щодо результатів випробування CARS.



Тамара Сергіївна Міщенко,
професорка,
Харківський національний
університет
ім. В.Н. Каразіна

— **Шановна Тамаро Сергіївно, яка статистика інсультів на сьогодні у світі? В Україні?**

За даними ВООЗ, щороку інсульт вражає понад 17 млн людей на планеті. Згідно з даними WSO, кожна четверта людина має ризик розвитку інсульту протягом життя. До того ж інсульт є руйнівним захворюванням і основною причиною втрати працездатності та смерті в усьому світі, через інсульт щороку помирають 6,7 млн осіб.

В Україні проблема інсульту, як і інших серцево-судинних захворювань, є надзвичайно гострою — вони призводять до 67 % усіх смертей. За цим показником, на жаль, наша країна лишається одним із європейських лідерів. Дані Міністерства охорони здоров'я України свідчать, що інсульт щороку діагностують у більш ніж 120 тис. наших співвітчизників (понад третину з них становлять особи працездатного віку); від 35 до 40 тисяч пацієнтів в Україні помирають внаслідок інсультів щороку.

— **Чи змінилися тенденції щодо поширення інсультів у світі за останні роки?**

Так. Як було сказано, сьогодні кожен четвертий має ризик розвитку інсульту, хоча лише 10 років тому він загрожував одному з шести.

Причому якщо раніше він траплявся переважно у пацієнтів віком 55–60 років, то нині близько третини випадків припадають на осіб працездатного віку (30–40 років). Загалом інсульт стрімко «молодшає» — епізод цієї судинної катастрофи зафіксований навіть у дворічної дитини.

— **Чи подібні світові тенденції до українських? Якщо ні, то в чому причина?**

За показником смертності від серцево-судинних захворювань Україна посідає перше місце в Європі і друге у світі. Понад 400 тис. життів українців щороку забирають інфаркти, інсульти, ішемічна хвороба серця тощо. Серед них частка смертей від інсульту — більш ніж чверть.

Важко назвати одну чи хоча б кілька причин такого невтішного «лідерства» — тут і соціально-економічні чинники, і ментальні та психологічні особливості наших співвітчизників, і недостатнє інформування про причини і наслідки серцево-судинних хвороб та способи їх профілактики. От скажімо, головним фактором ризику розвитку інсульту вважається нелікована або неефективно лікована артеріальна гіпертензія, але безліч наших співгромадян не перевіряють рівень артеріального тиску. А щодо дотримання здорового способу життя, нормальної фізичної активності, правильного харчування, виключення куріння та обмеження вживання алкоголю, уникнення стресів і негативних емоцій і говорити годі.

Щодо допомоги людині, в якій розвинувся інсульт, — спеціалізованих інсультних відділень і центрів із належними нейровізуалізацією та лікуванням таких хворих в Україні недостатньо. Крім того, бракує реабілітаційних центрів, де хворих ставлять на ноги після інсульту, заново навчаючи вставати, ходити, розмовляти.

— **Тамаро Сергіївно, розкажіть, будь ласка, в чому полягала суть дослідження CARS, і які,**

на ваш погляд, головні висновки можна зробити за результатами цього дослідження?

Метою проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого багаточентрового дослідження CARS було вивчення динаміки відновлення моторної функції верхньої кінцівки, втраченої внаслідок інсульту, та з'ясування ефекту раннього початку терапії препаратом Церебролізин® на тлі стандартизованої реабілітаційної терапії з оцінкою результату на 90-й день після початку симптомів захворювання.

Пацієнти отримували Церебролізин® (30 мл/добу) або плацебо (фізіологічний розчин) один раз на добу протягом 21 дня. Лікування починалося через 24–72 години після розвитку інсульту. Також пацієнти брали участь у стандартній програмі реабілітації тривалістю 21 день, яка починалася в межах 72 годин після розвитку інсульту.

Первинною кінцевою точкою виступала оцінка за шкалою ARAT (Action Research Arm Test) на 90-й день від початку захворювання.

Оцінка ефекту лікування в балах за шкалою ARAT на 90-й день продемонструвала виражену перевагу препарату Церебролізин® у порівнянні із плацебо.

При багатовимірному аналізі величини ефекту щодо загального стану за 12 різними шкалами відзначено перевагу препарату Церебролізин® у діапазоні від невеликого до середнього.

Крім того, Церебролізин® був безпечним у застосуванні і мав хорошу переносимість.

Тобто застосування Церебролізину® мало сприятливий вплив на функціональне відновлення і загальні результати в ранньому реабілітаційному періоді після інсульту.

Поєднання нейротрофічного агента, такого як Церебролізин®, зі стандартизованою програмою для рухової реабілітації та початок цієї терапії у гострій фазі після інсульту були на той час новим підходом. Ми не знали, чого очікувати, але гіпотеза про те, що ці два методи лікування разом покращать результат пацієнта, була дуже інтригуючою.

Тож ви можете собі уявити, як ми зраділи, що результати були настільки сприятливими.

Це дослідження також дало поштовх до активнішої роботи з мобілізації та реабілітації пацієнтів у гострій фазі після інсульту — концепція набагато краще реалізована у світі, але все ще нова в Україні на момент проведення випробування CARS. Зараз це стандартна комбінація лікування, яка використовується в усіх основних рекомендаціях із постінсультної реабілітації із високим рівнем доказовості.

— В яких саме міжнародних настановах рекомендується ця схема лікування?

По-перше, це рекомендації Австрійської асоціації боротьби з інсультом (ASS) 2018 року (Greisenegger S., Knoflach M. et al.), де Церебролізин® розглянутий як засіб, який може покращувати відновлення рухової функції верхньої кінцівки. А ми знаємо, що саме парез верхньої кінцівки є найбільш поширеним ускладненням після інсульту, який часто визначає подальшу працездатність пацієнта та якість його життя.

По-друге, це настанови Німецького товариства нейрореабілітації (DGNR) 2020 року (Prof. Dr. med. Thomas Platz et al., 2020), де призначення Церебролізину® рекомендується починати якомога швидше, з 24–72 години після інсульту, та продовжувати, якщо добре переноситься, протягом 21 дня. Важливим фактом є те, що Швейцарське товариство з реабілітації користується цими ж настановами.

У Канадському огляді доказових даних щодо методів реабілітації пацієнтів після інсульту (Prof. Teasel et al., 2020) Церебролізин® визнаний як засіб, який поліпшує моторну функцію верхньої кінцівки (рівень доказовості 1А), знижує тяжкість інсульту та покращує якість життя після нього (рівень доказовості 1Б).

Також Церебролізин® включений до Польських рекомендацій із лікування ішемічного інсульту як препарат, застосування якого під час ранньої реабілітації після інсульту покращує неврологічний статус та рухові функції і може сприяти зменшенню спастичності при парезі верхніх кінцівок.

І я думаю, що знання про переваги поєднання стандартних методів реабілітації з таким засобом, як Церебролізин®, широко відомі, але, на жаль, ще не так часто застосовуються.

— Якщо Ви матимете можливість надіслати коротке повідомлення своїй аудиторії, яким воно буде?

Безперечно, підхід до постінсультної реабілітації хворих має бути індивідуальним для кожного пацієнта. Проте основні принципи реабілітаційних заходів повинні бути стандартизовані та спиратися на достовірні дослідження.

Такі авторитетні клініцисти, як канадські рецензенти Огляду доказової бази з реабілітації після інсульту, мають дуже сильну міжнародну репутацію, а їх настанови базуються на незаперечних доказах.

Тому ці рекомендації заслуговують на вашу увагу та можуть бути основою вибору стратегії постінсультної реабілітації.



Сергій Петрович Московко,
професор,
Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

— Сергію Петровичу, коли після розвитку інсульту слід починати реабілітаційні заходи?

Розрізняють ранню та пізню, або довгострокову, реабілітацію. Для науково обґрунтованих рекомендацій щодо лікування доцільніше послуговуватися термінами «нейропротекція» та «нейрорепарація». Це означає, що в процесі реабілітаційних заходів фазу нейропротекції, що важлива у гострому періоді інсульту, завершено, натомість починається фаза нейрорепарації. Тобто мета таких інтервенцій — запобігання смерті нейронів — поступово замінюється на реорганізацію нейронних мереж. Раніше традиційний підхід відновлення пацієнтів після інсульту передбачав наступний, а не паралельний метод допомоги. А зважаючи на особливості біологічних процесів унаслідок інсульту, можна констатувати гостру потребу саме в ранній реабілітації (бажано вже протягом 24 годин). Отже, процеси нейропротекції та нейрореабілітації потребують інтегрованого терапевтичного підходу. Крім того, це важливо для прийняття рішення щодо раннього призначення відповідних медикаментозних засобів.

— Які заходи реабілітації є першочерговими?

Насамперед необхідна рання терапевтична оцінка та аналіз специфічних функціональних обмежень кожного пацієнта. Це важливо для отримання початкових прогностичних ознак щодо відновлення функціонування (рухливості пальців/кінцівок

протягом 48 годин) або повсякденної активності (за індексом Бартела, впродовж 5 днів), що, окрім визначення мети реабілітаційного підходу, дозволяє обрати найбільш оптимальні та індивідуальні методи терапії.

Структуру первинної реабілітації розробляють залежно від можливостей та рівня функціонування кожного хворого (наприклад, сила, тонус, дихання тощо), тому слід чітко окреслити мету заходів / участі пацієнта задля його чіткого мотивування.

Скажімо, час початку мобілізації залежить від різних чинників, таких як життєві ознаки, етіологія та супутні захворювання, і визначається індивідуально. Неможливо надати загальну рекомендацію для кожного пацієнта, однак при ранній мобілізації застосування коротших, менш інтенсивних заходів лікування, схоже, має кращий ефект, аніж довготривала терапія.

Завдяки активації пластичних процесів кращих функціональних змін можна очікувати протягом перших кількох тижнів або місяців. Саме тому інтенсивна реабілітація може мати найбільший вплив, але її не завжди буває достатньо протягом цього періоду.

Рекомендовано виділяти по кілька годин на день на тренувальні заходи у різних терапевтичних практиках, орієнтованих на конкретну задачу. Усе ширше впроваджуються теорії засвоєння рухових навичок. Вони включають надання пацієнтам можливості активно та самостійно розв'язувати різні завдання, що мають нескладний характер, із регулярним поступовим підвищенням інтенсивності (завдання на відновлення рухових функцій верхніх кінцівок, баланс, ходьба, активність у повсякденному житті та ін.).

— **Яке місце Церебролізину® у постінсультній реабілітації?**

Найвні підтвердження позитивного ефекту Церебролізину® під час реабілітації. Цей лікарський засіб може пришвидшити відновлення рухових функцій верхніх кінцівок після інсульту.

— **Сергію Петровичу, розкажіть, будь ласка, чому доцільно поєднувати ранню реабілітацію із Церебролізином®? Чи знайшла ця гіпотеза підтвердження в подальших міжнародних рекомендаціях?**

Нещодавно я побачив, що досліджувана у випробуванні CARS концепція лікування та його результати стали однією з передумов того, що Церебролізин® був рекомендований із рівнем доказовості 1А у Канадському довіднику лікарів, який є частиною EBRSR (Evidence based review of stroke rehabilitation).

Слід зазначити, що інсульт — це складна патологія, яку слід лікувати за допомогою комплексних методів лікування. Нейрореабілітація сама по собі є багатокомпонентним процесом, який стає більш ефективним у поєднанні з фармакологічним мультимодальним агентом, таким як Церебролізин®. Той факт, що це сьогодні також чітко розуміють у країнах із такою розвинутою системою охорони здоров'я, як Канада, є чудовою новиною, і я дуже радий, що дотичний до розробки цих доказів.

Крім того, доцільно згадати ще один дуже важливий документ — нещодавню публікацію в «The Lancet Neurology» за авторством світових авторитетних спеціалістів із реабілітації Кеті Стінір і Вінстона Байблору з Нової Зеландії та Стівена Зейлера зі США. Експерти переглянули наявні докази

та дійшли висновку, що єдиним успішним випробуванням із відновлення моторних функцій є CARS-Trial.

— **Українські експерти з інсульту брали участь у дослідженні CARS. Це означає, що концепція лікування, що була досліджена та показала беззаперечно позитивні результати, також рекомендується в нашій країні?**

На жаль, досі тривають дискусії, які методи лікування слід рекомендувати при гострому та підгострому інсульті. Усі зацікавлені сторони, які приймають ці рішення, повинні розуміти: рання мобілізація та рання реабілітація — це рекомендація рівня 1А у всіх провідних настановах, включно з настановами Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту США.

Якщо доведено, що фармакологічний препарат може бути ефективним засобом для покращення результативності гострої реабілітаційної терапії, що ускладненню після інсульту у пацієнта зменшуються раніше і більшою мірою, то Церебролізин® не тільки повинен стати основним компонентом терапії в гострому та підгострому періодах відновлення, це лікування потрібно розпочинати якомога раніше.

— **Якщо Ви матимете можливість надіслати коротке повідомлення своїй аудиторії, яким воно буде?**

Розгляньте Церебролізин® та ранню реабілітацію як лікування гострого інсульту для всіх ваших пацієнтів.



*Людмила Антонівна Дзяк,
професорка,
член-коресподентка
НАМН України*

— **Шановна Людмילו Антонівно, які схеми застосування Церебролізину® ви призначаєте під час раннього постінсультного періоду та під час реабілітації?**

Я керуюся наступною схемою: раннє призначення Церебролізину® внутрішньовенно у дозі 30 мл щоденно протягом щонайменше 21 доби як після завершення процедури тромболізісу (протягом однієї години), так і у випадках звичайного лікування та догляду. Існують переконливі докази міжнародних спостережень та досліджень щодо прискорення процесу відновлення функцій на тлі додавання Церебролізину® до стандартної терапії.

— **Дані дослідження CARS демонструють не лише вагомі докази щодо первинної кінцевої точки, зміни оцінки ARAT (Action Research Arm Test) — тесту на дрібну моторику, а й типових клінічних оцінок, таких як mRS, NIHSS, індекс Бартела. Які висновки з цих результатів?**

Для мене це означає, що прийняття рішень клініцистами має базуватися на вагомих аргументах. Ми повинні покладатися на найсучасніші дані і поєднувати мобілізацію з потужним фармакологічним агентом. На сьогодні єдиним таким фармпрепаратом із доведеною ефективністю є Церебролізин®. Оцінка за mRS є майже догмою в лікуванні інсульту, і якщо за цією шкалою ми не бачимо значної користі, ми сумніваємось у терапії. Погляньте на результати за шкалою mRS у дослідженні CARS — вони є надзвичайно значущими та демонструють значне зменшення балів і тривале поліпшення функціонального стану пацієнтів.

Подивіться на індекс Бартела, який досі широко використовується для оцінки мобільності та можливості самообслуговування у повсякденному житті. За цим показником теж відзначається значне покращення.

— **Людмילו Антонівно, відомо, що післяінсультна депресія є дуже частим ускладненням, яке заважає повноцінному відновленню після інсульту. Чи був визначений ефект Церебролізину® щодо післяінсультної депресії?**

Я хочу підкреслити і не залишати без уваги надзвичайно цікаві результати, які демонструють, що Церебролізин® також зменшував депресію після інсульту. Це дуже важливо, оскільки ми маємо докази того, що засіб для нейровідновлення позитивно впливає на зменшення проявів післяінсультної депресії. Нагадаю, що раніше досліджувались антидепресанти на предмет їх впливу на відновлення моторики. Церебролізин®, таким чином, демонструє свої мультимодальні властивості — прямі та опосередковані впливи на весь спектр порушень після інсульту, що в кінцевому рахунку призводить до кращої якості життя пацієнтів та їх оточуючих.

— **Якщо Ви матимете можливість надіслати коротке повідомлення своїй аудиторії, яким воно буде?**

Якщо дослідження CARS було опубліковане у виданні «Stroke», і наші дані також були схвально представлені у «The Lancet Neurology», — вони заслуговують на вашу увагу!

Церебролізін® включений до рекомендацій з реабілітації після інсульту найкращих референтних країн



АВСТРІЯ



КАНАДА



НІМЕЧЧИНА



- Різні комітети з розробки рекомендацій
- Різні моменти часу
- Абсолютно по-різному складені

Усі дійшли одного висновку: **Церебролізін®** – найкращий лікарський засіб для реабілітації після інсульту!

Австрія



Церебролізін® – лікарський засіб з найкращою оцінкою

- Перші Австрійські рекомендації з реабілітації після інсульту, що ґрунтуються на доказовій базі
- **Церебролізін®** – єдиний офіційно згаданий препарат

Канада



Церебролізін® – єдиний препарат, який рекомендований на 100 %*

- Єдиний позитивний **1A рівень** стосовно відновлення рухової функції
- Найвищий ступінь рекомендацій щодо покращення активності в повсякденному житті

Німеччина



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 активність у повсякденному житті

* Без негативних коментарів у Довіднику клініциста

Церебролізін® має найвищий рівень доказовості щодо покращення рухових функцій, активності в повсякденному житті та якості життя

Рекомендації підтвердили результати досліджень Церебролізіну

Домен

Рухова функція



Відновлення рухової функції



Активність у повсякденному житті



Покращення активності в повсякденному житті



Якість життя



Поліпшення якості життя



Результати досліджень **Церебролізіну**

Церебролізін® рекомендований

Початок лікування в гострій стадії, 30 мл протягом 21 дня

Рекомендується концепція лікування під час дослідження CARS



Церебролізін®



Лікування:
30 мл протягом 21 дня



Фізична терапія: активні та пасивні рухи, масаж



Фізична терапія:
активні рухи

ДЕМЕНЦІЯ
ЧМТ
ІНСУЛЬТ

ОДНА МИТЬ. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт.
Сьогодні він виграв свою першу партію.

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁴
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁵
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁶
- Покращує когнітивні функції⁷ та зменшує депресію⁶
- Високий рівень безпеки⁸



1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018 https://www.ain-geri-ma.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGGF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien – Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/LL/080-01.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook, Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions <http://www.ebrs.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. Hess DW, Brainin M, Bonstein NM, Tuzi M, et al. 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. 5. Chang et al., Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 6. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoernberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARAS) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 7. Ladurner G, Kalisch 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. 8. J. Thome et al., Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації

Церебралізін® (CEREBROLYSIN). Похлостимулюючі та ноотропічні препарати. Код АТС М06ВХ. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну® (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'язі з терапією препаратом Церебралізін® відзначаються рідко (> 1/10000 - < 1/10000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі мажоритальні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебралізін® стимулює диференціацію клітин і активує мезенхімальні зачатки та відновлення, безпосередньо впливає на нейроморфологію і синапсичну 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 рекомендується тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Рп. М03 Україна: № ІІА/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють понад 2 млн пацієнтів

Церебралізін®
Воз'єднує нейрони.
Надихає на життя.