

**Острое нарушение мозгового  
кровообращения.  
Реабилитация после  
инсульта**

# Проблема инсульта в России

около 500000 новых случаев ежегодно

250 000 смертей



2-е место в структуре общей смертности

1-е место в структуре инвалидизации

**В России каждые 1,5 минуты у кого-то развивается инсульт!**

# КРИТЕРИИ TOAST

## Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Основные варианты:

- Поражение крупных артерий – 45–50 %

= Острая тромботическая окклюзия *in situ*;

= Артерио-артериальная эмболия

- Кардиоэмболия – 20 %

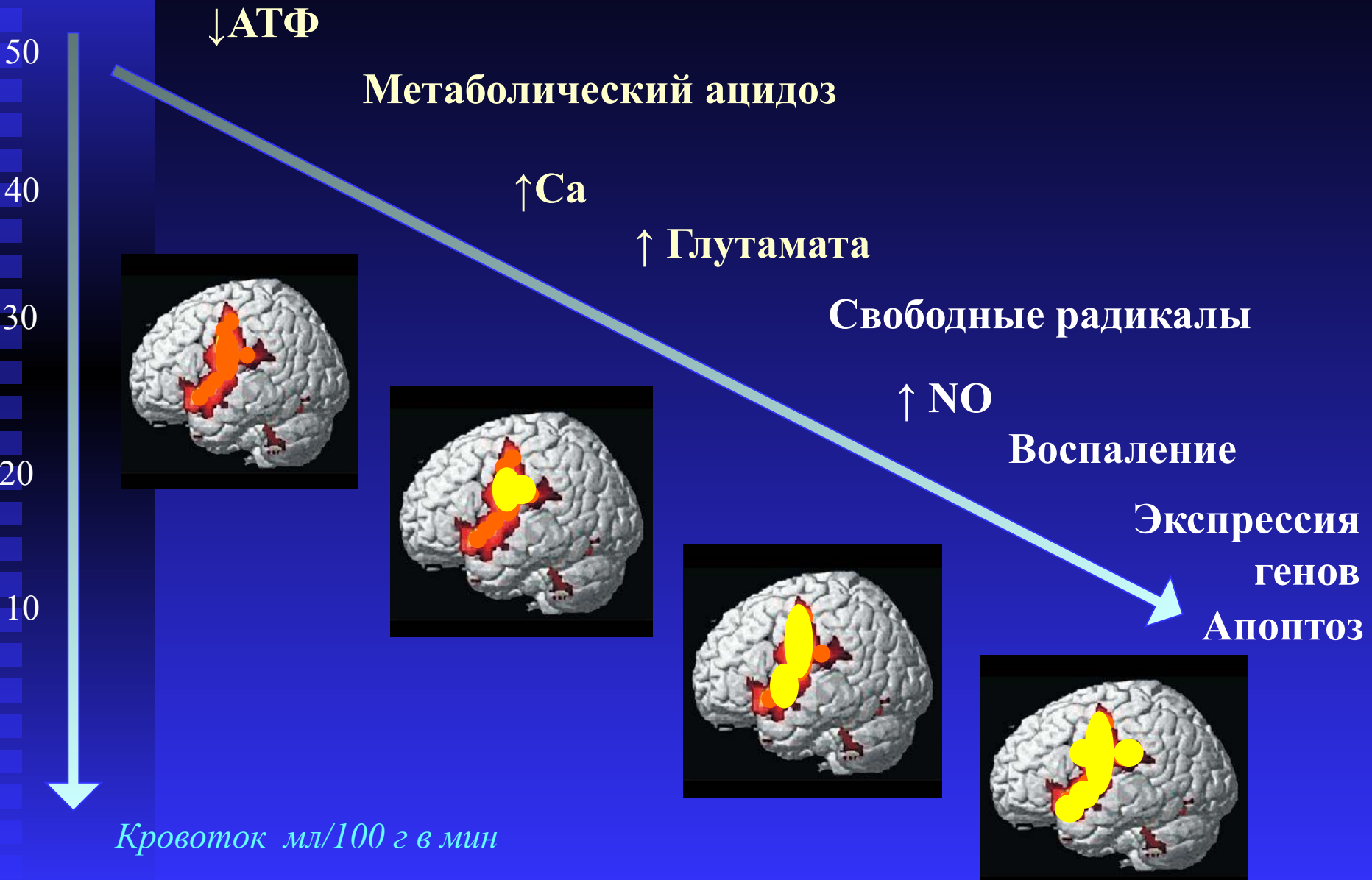
- Лакунарный инфаркт – 25 %

(атеросклероз или липогиалинолиз мелких артерий)

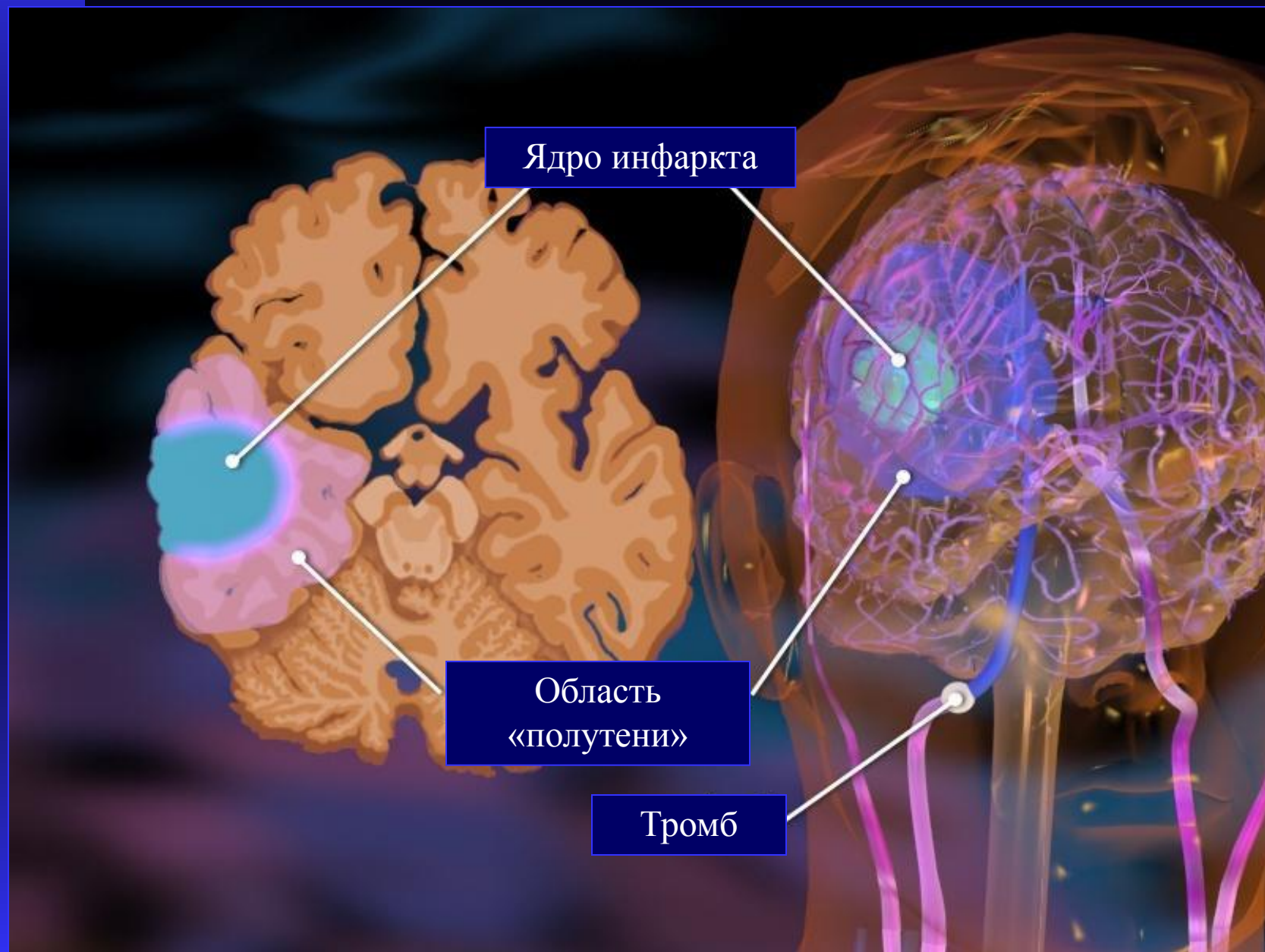
Другие варианты:

- Острый инсульт другой известной этиологии

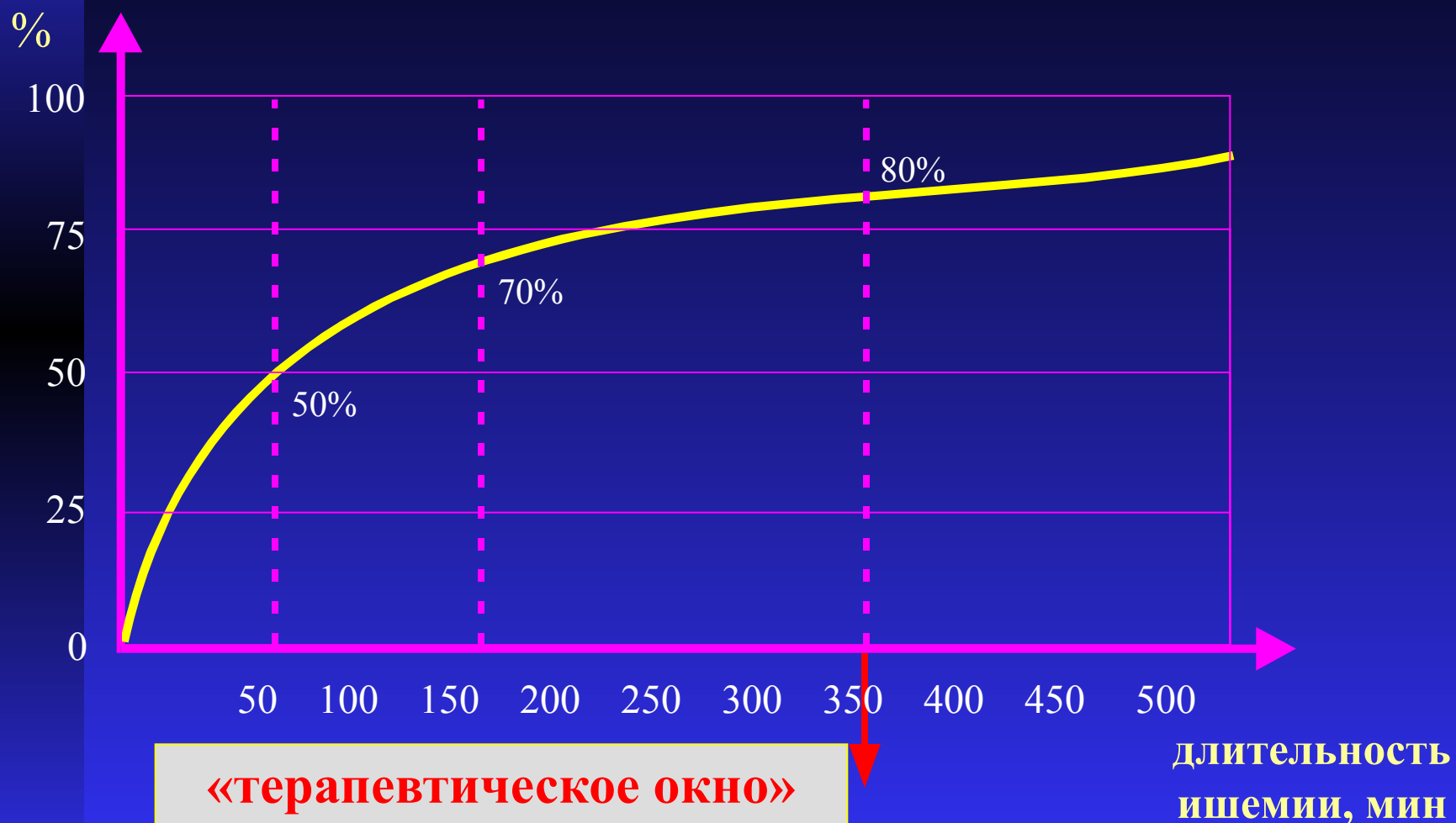
# Патогенез ишемии мозга



# Формирование инфаркта мозга



# Динамика увеличения объема инфаркта ГОЛОВНОГО МОЗГА (по данным МРТ)



# Патофизиология при инсульте

- 1. Повреждение морфологических структур с нарушением функциональных связей
- 2. Возникновение новых, патологических по характеру и результатам деятельности, интеграций – патологических симптомов

# Основные принципы ведения больных в остром периоде инсульта

## 1. Базисная терапия

*(мониторинг функций дыхательной и ССС; контроль гликемии и температуры тела)*

## 2. Реперфузия (тромболизис, аспирин, гепарин)

## 3. Нейропротекция:

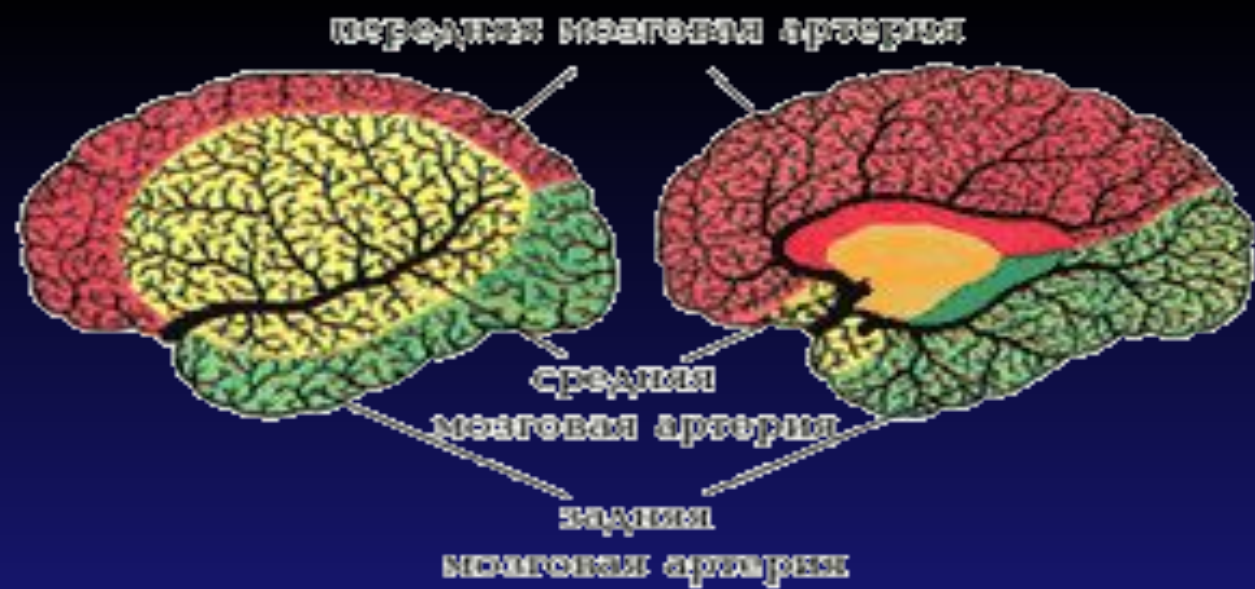
первичная (с первых минут в течение 3 дней)

вторичная (с 3-6 часа в течение 7 – 10 дней)

## 4. Вторичная профилактика

## 5. Мультидисциплинарная реабилитация





Реорганизация работы мозга –  
основа восстановления  
нарушенных функций

# Основные механизмы восстановления после инсульта

- 1. Восстановление в области очага повреждения в острой стадии (уменьшение отека, воспалительных реакций, микро\макрогеморрагий, «растормаживание» функционально неактивных нервных элементов )
- 2. Поведенческая компенсация – обеспечивается пластичностью ткани мозга с формированием ранее неактивных путей и образованием новых синаптических связей (недели–месяцы)(обучение)
- 3. Нейропластичность (между завершением острейшей стадии и поведенческой компенсацией дефекта) (в основе – глобальные структурные и физиологические изменения мозговых связей)

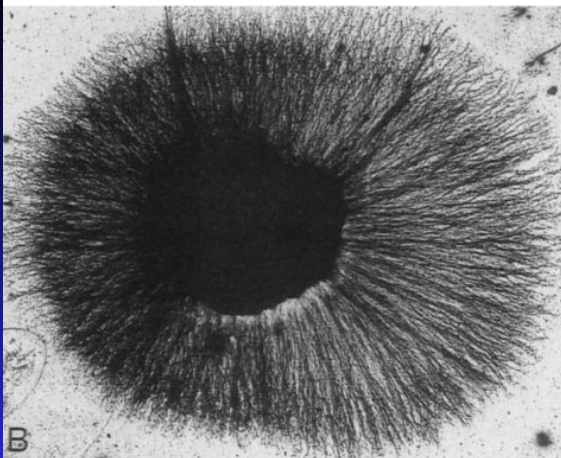
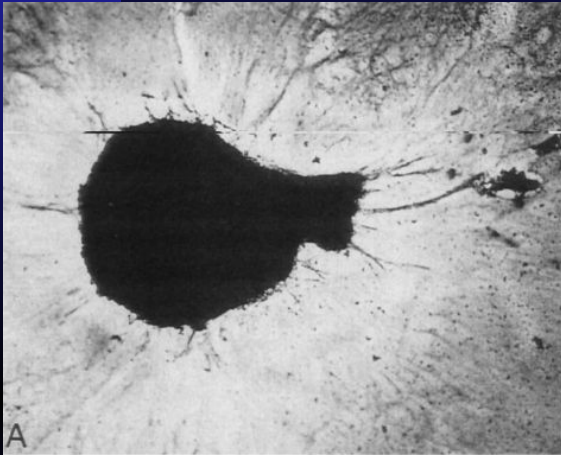
# Нейропластичность - нейрофизиологическая основа репаративного процесса

Для наиболее быстрого и полного восстановления утраченных неврологических функций в результате различных воздействий необходима:

- *активизация белкового синтеза*
- *активизация синапто-, нейро- и ангиогенеза*
- *реорганизация нейрональных связей и развитие новых нейрональных сетей*

# Нейротрофическая теория нейропластичности

- extract NGF



Academic Press items and derived items  
copyright © 1999 by Academic Press

+ extract NGF

1960: открыт NGF (фактор роста нервов)  
1969: NGF выделен и

очищен до

чистоты. Два — Рита Монтальчини и Коэн

разделили

Нобелевскую

премию в физиологии и медицине за  
открытие «ростовых факторов»



Rita Levi-Montalcini

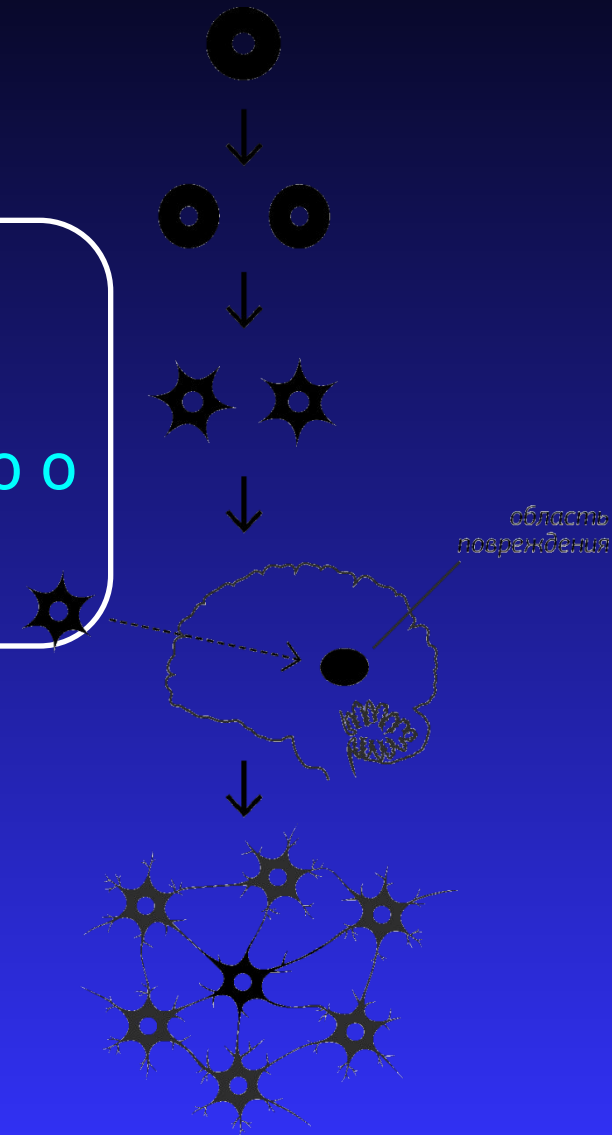


Stanley Cohen

# Нейрогенез – процесс формирования новых клеток нервной ткани из стволовых клеток

**Нейрогенез** – уникальное явление, признанное в 21 веке всем научным сообществом, которое опровергло теорию о неспособности нервной системы к регенерации.

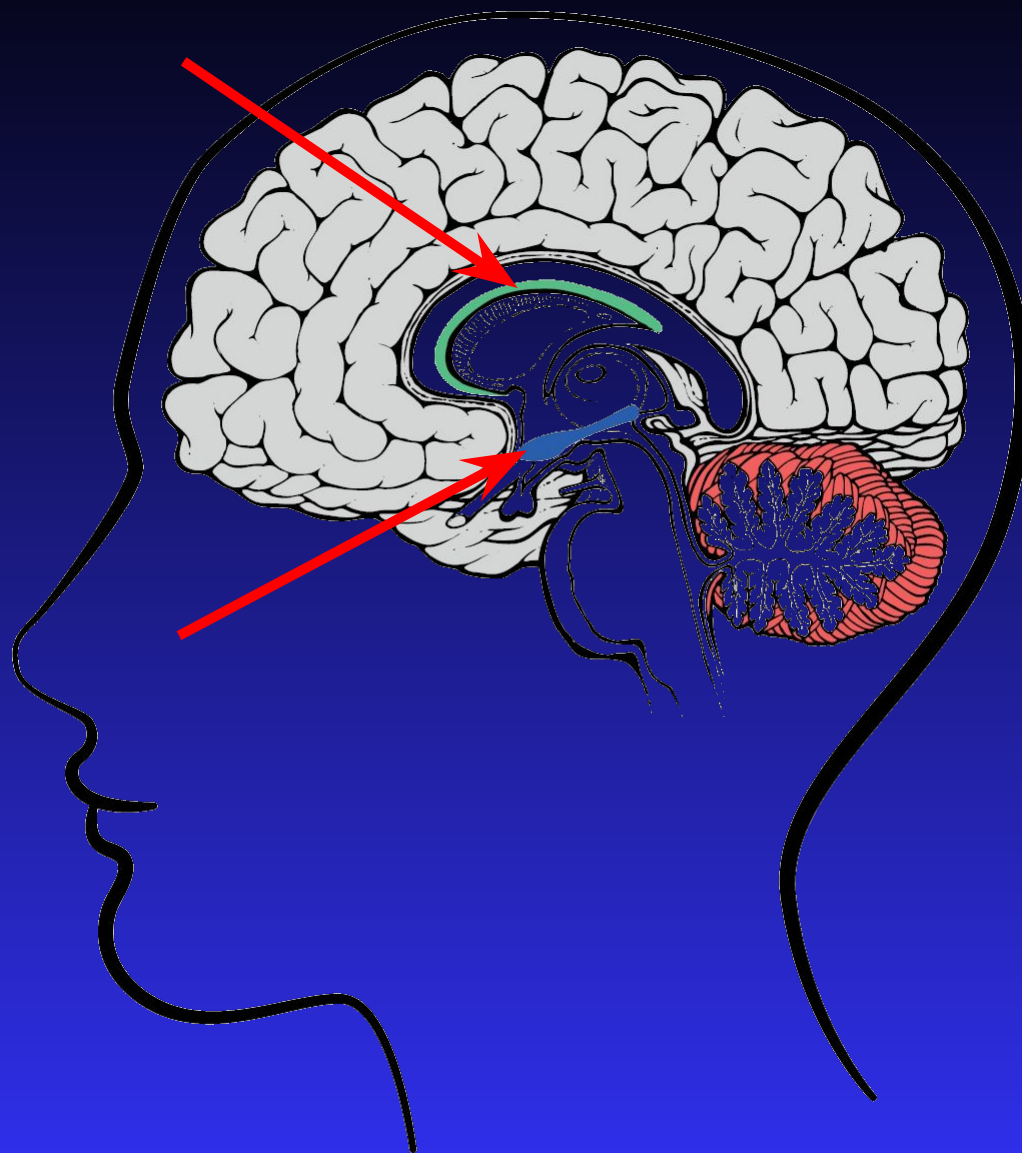
Доказано, что в течение всей жизни образуются новые клетки мозга, замещая те, что погибли под влиянием повреждающих факторов.



# Процесс нейрогенеза происходит преимущественно

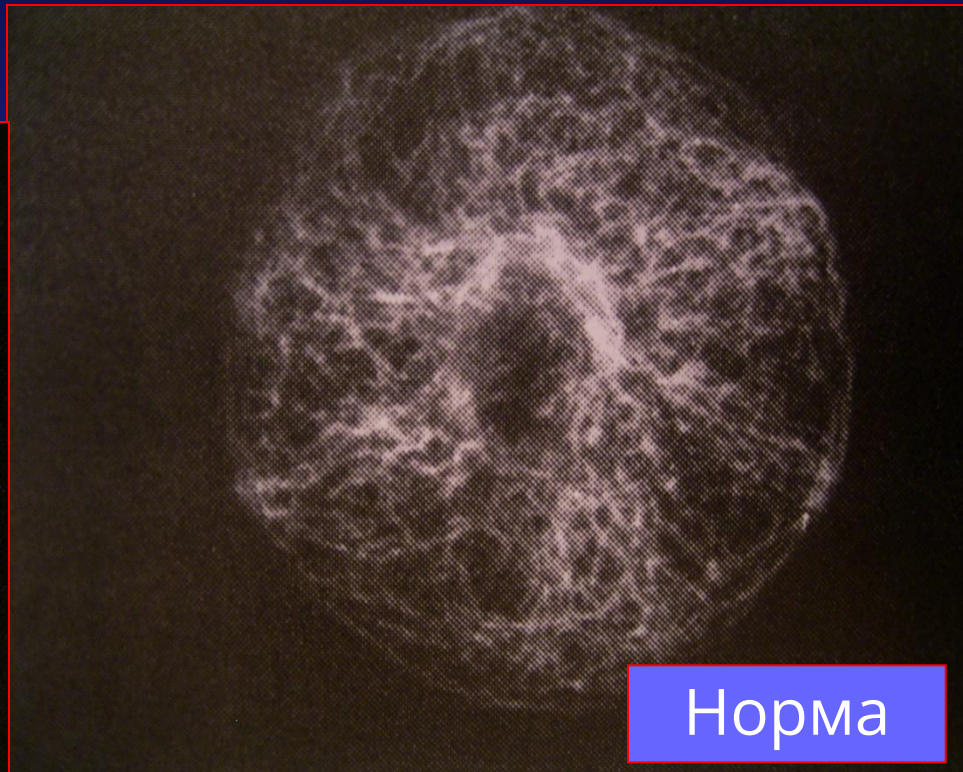
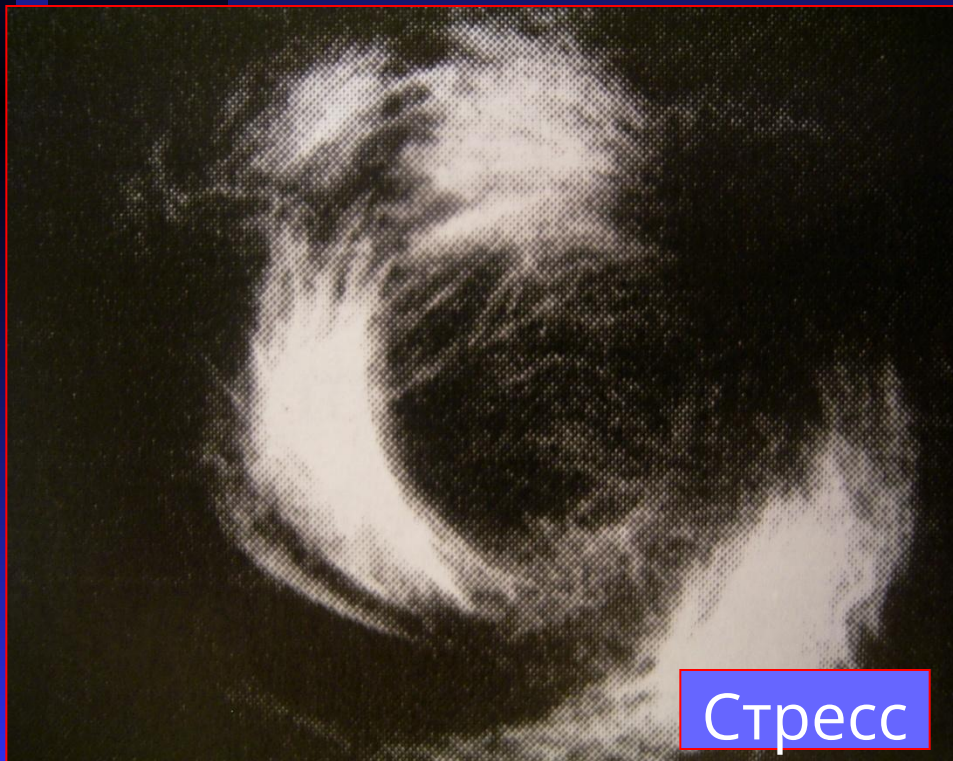
Субвентрикулярная область

Зубчатая извилина гиппокампа

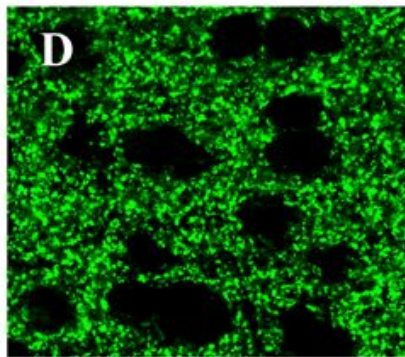
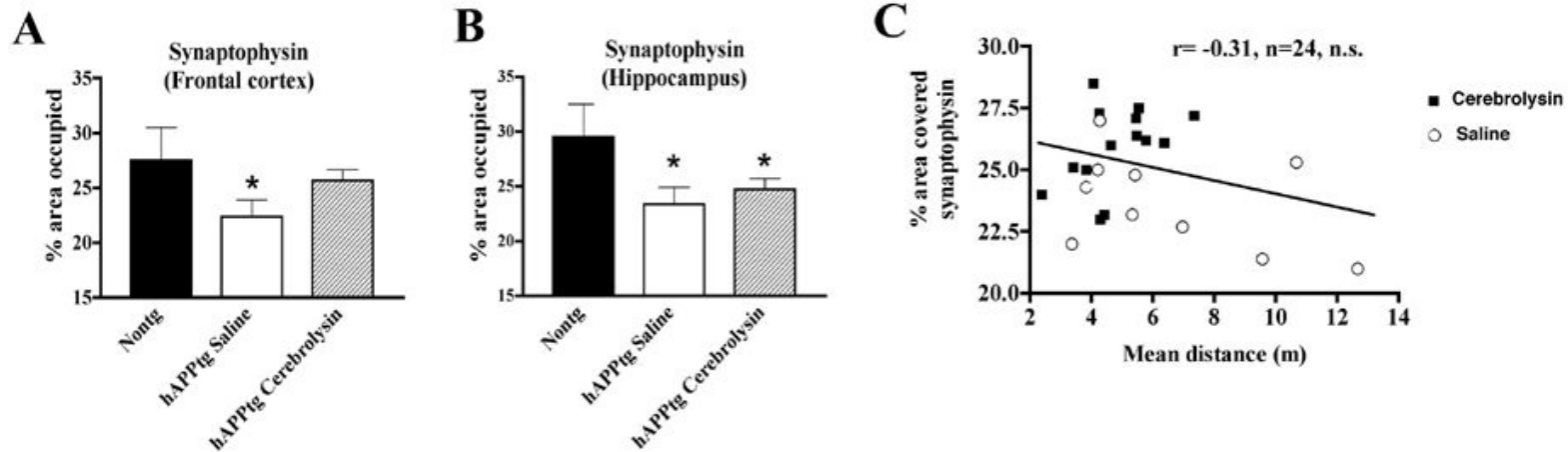




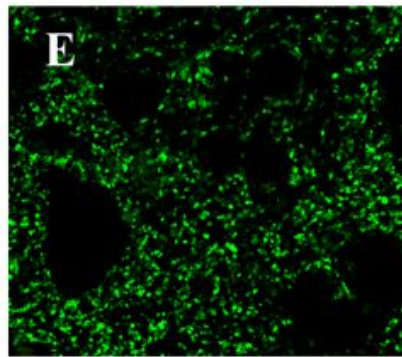
# СТАБИЛИЗАЦИЯ ЦИТОСКЕЛЕТА НЕЙРОНОВ



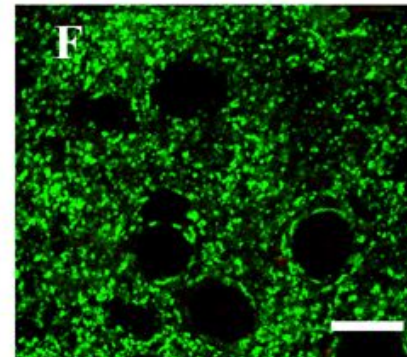
# ЦЕРЕБРОЛИЗИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПОТЕРЮ СИНАПТИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ



Non-tg control



APP tg Saline



APP tg Cerebrolysin



# Пептидные фрагменты в составе Церебролизина

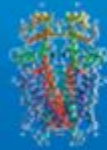
Биоактивные фрагменты  
> 100 нейропептидов<sup>1</sup>, в т.ч.:



- Факторов Роста Нервов (восстанавливает нейрональную сеть)<sup>2</sup>



- Энкефалинов (уменьшают боль и стресс (пептиды радости))<sup>2</sup>



- Нейропептида VF (часть эндогенного антиопиоидного механизма, противодействующего формированию вредных привычек)<sup>2,3</sup>



- Орексина (поддерживает выживание нейронов)<sup>2</sup>



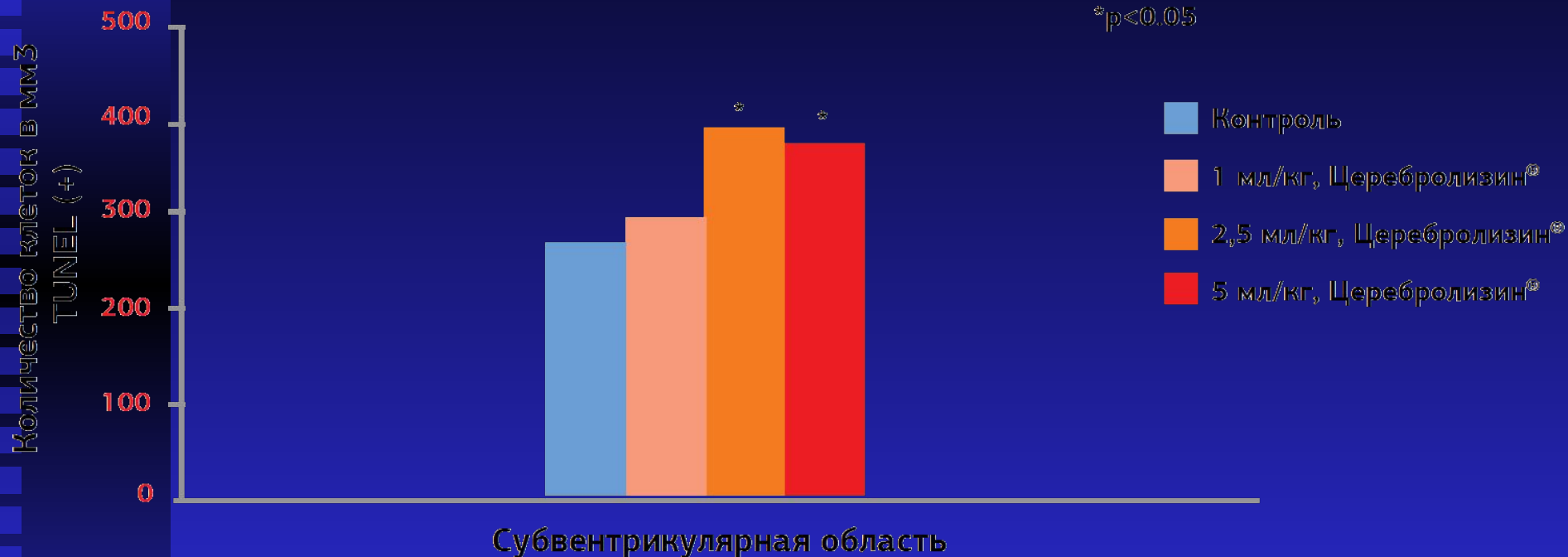
- Галанина (антиконвульсант, антидепрессант, модулирует синтез нейромедиаторов)<sup>2</sup>

1 - Громова О.А. и соавт, Олигопептидная мембранная фракция Церебролизина, Журнал неврологии и психиатрии, 7, 2006, 68-70.

2 - Громова О.А. и соавт, Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга, Журнал неврологии и психиатрии 3 (2), 2014, 43-50.

3 – Карофф Эва и соавт., Производные гуанидина и их применение в качестве антагонистов рецептора нейропептида VF (патент РФ №2337911), 2008

# Церебролизин® увеличивает количество новых нейронов на 30%\*

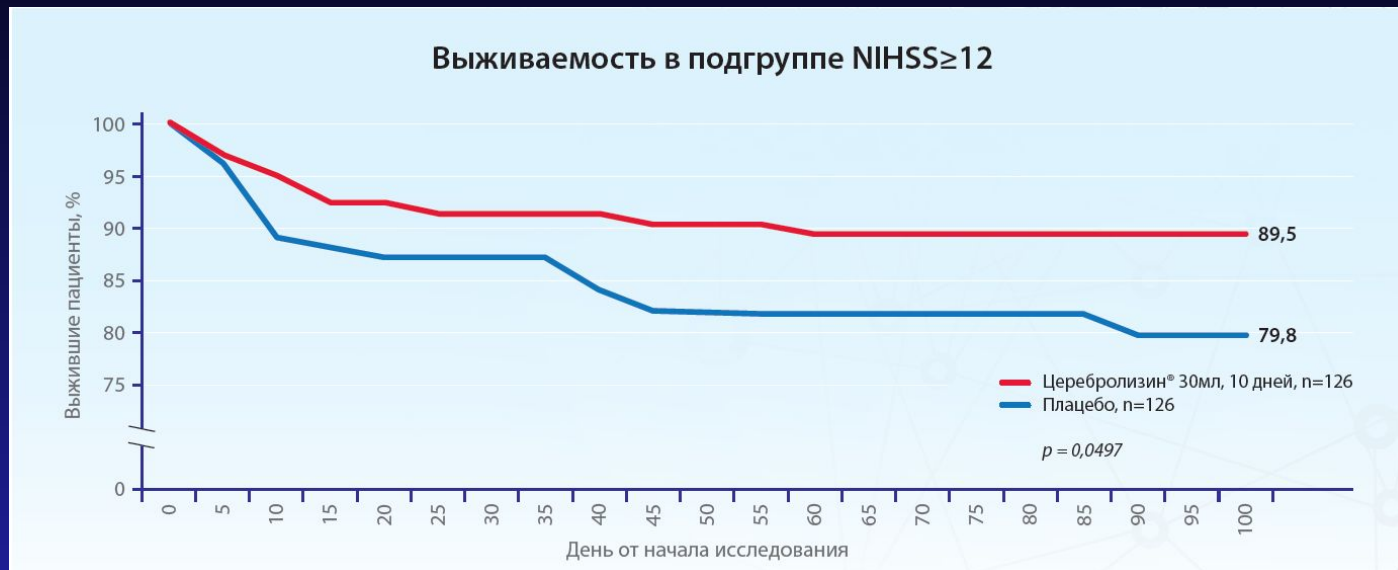


\*Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke, Chunling Zhang, Michael Chopp et al., Journal of Neuroscience Research 88:3275–3281 (2010)

## Доказательная база Церебролизина

- **CASTA (2012)** – 1 070 пациентов, мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование при ишемическом инсульте (51 центр: Китай, Гонконг, Южной Корея, Мьянма), 30 мл x 10 дней.

# Увеличение выживаемости при среднетяжелом инсульте, CASTA, 2012г.



## Церебролизин:

- достоверно увеличивает выживаемость на **10% В** подгруппе среднетяжёлых пациентов

(у больных по шкале NIHSS $>$ 12)

- **Спасает жизнь каждому 2-ому** пациенту из тех, кто может умереть в течение **3 месяцев** после события

# Последствия Инсульта

Нарушение двигательной активности  
(Паралич, парез, нарушение координации)



# Основные с-мы инсульта (регистр НИИ неврологии) и его последствий

- Двигательные нарушения – у 81,2%
- Нарушения ходьбы
- Нарушения чувствительности, болевые с-мы
- Бульбарные и псевдобульбарные нарушения
- Трофические нарушения
- Речевые р-ва (афазия и дизартрия)
- Неречевые очаговые р-ва ВНФ (агнозия, акалькулия, апраксия, «чистая алексия»)
- Когнитивные нарушения
- Эмоционально-волевые р-ва, астенические состояния, нейропсихопатические с-мы
- Социальная и психическая дезадаптация (нарушения повседневной жизненной активности, поведения, социальных контактов, трудоспособности)

# РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

- К концу острого периода гемипарезы наблюдаются у 81,2% больных (гемиплегия у 11,2%, грубый парез у 11,1%, легкий парез у 58,9%)
- Восстановление следует начинать с 1 дня поступления в ПСО, восстановление начинается через 2 недели после инсульта, длительность восстановления - 3-6 месяцев от начала инсульта
- Восстановление сложных двигательных навыков продолжается до 1-2 лет

# Периоды реабилитации после инсульта

- I. Острый период (первые 3-4 недели)

- II. Ранний восстановительный период (первые 3 мес):

- 1) до 3-х мес – восстановление объема движений и силы в конечностях

- 2) восстановление сложных двигательных навыков

- III. Поздний восстановительный период (от 6 мес до 1 года) – продолжение восстановления речи, статики, трудовых навыков

- IV. Резидуальный период (после 1 года) – период остаточных явлений и возможное улучшение ф-ий при применении интенсивной реабилитационной терапии



# Маршрут оказания реабилитационной помощи больным сосудистыми заболеваниями

**Пациенты с ОИМ**

**Пациенты с ОМНК**

**Региональный сосудистый центр и первичные сосудистые отделения**  
РКБ, ГKB №1, БСМП, Новочебоксарская ГБ, Шумерлинский ММЦ, Канашский ММЦ,  
(210 коек)

**I этап**

Высокий-средний потенциалы

Низкий потенциал

Кардиологическое отделение  
БУ «РКД» (30 коек)

Специализированное  
реабилитационное отделение  
ГКБ №1 (40 коек)

**II этап**

Санаторно-курортная  
реабилитация  
(«Чувашиякурорт»  
«Надежда» и др.)

Амбулаторно-поликлинический  
этап реабилитации  
БУ «1-я Чебоксарская городская  
больница  
им. П.Н. Осипова», БСМП

Паллиативная  
помощь

**III этап**

# Основная цель реабилитации

- Более 70% выживших пациентов в течение 1-го месяца должны быть полностью независимыми в повседневной жизни через 3 месяца после развития инсульта

# Исследование CARS

## Original Contribution

OPEN

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

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

- **Цель исследования** – изучить **эффективность и безопасность Церебролизина** в качестве средства обеспечения **реабилитации моторной функции** верхних конечностей.

## Original Contribution

OPEN

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

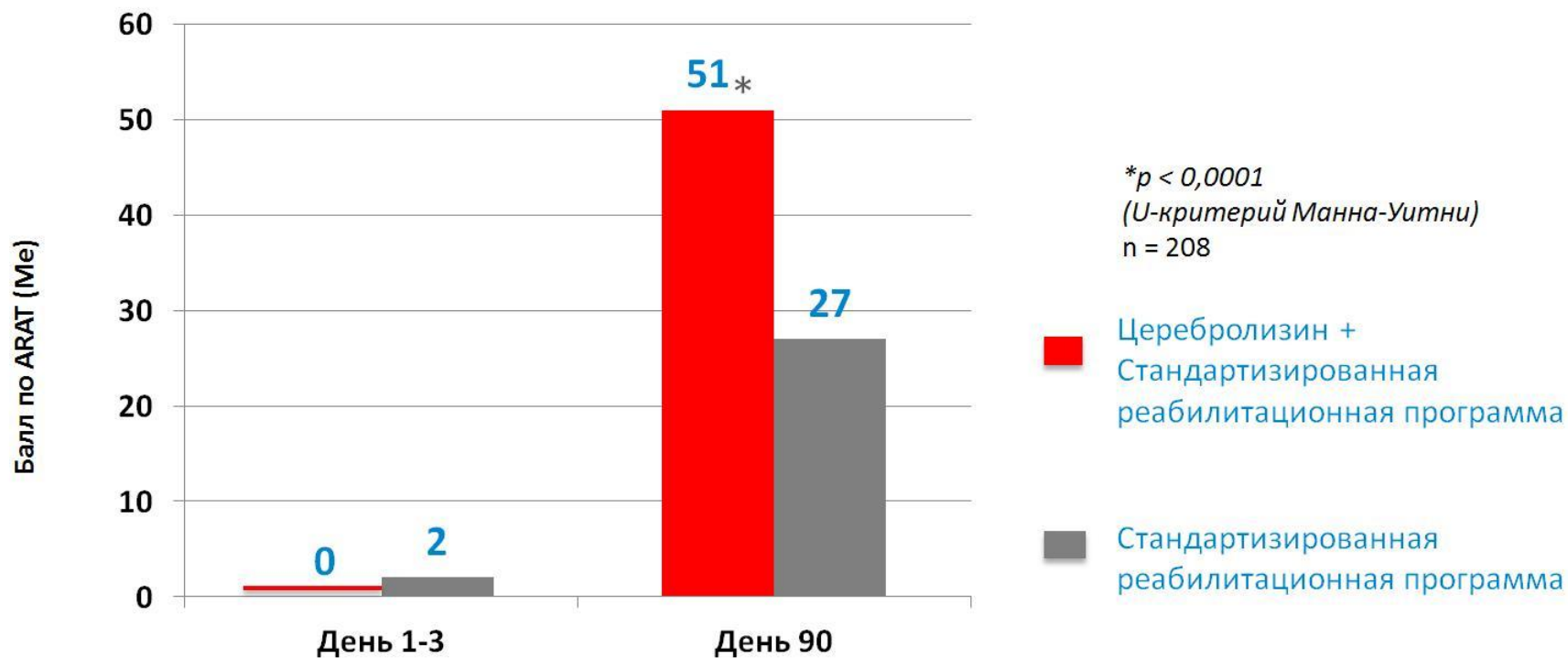
Dafin F. Muresanu, MD, PhD; Wolf-Dieter Heiss, MD; Volker Hoemberg, MD;  
Ovidiu Bajenaru, MD, PhD; Cristian Dinu Popescu, MD, PhD; Johannes C. Vester;  
Volker W. Rahlfs, PhD; Edith Doppler, PhD, Dieter Meier, MD; Herbert Moessler, PhD;  
Alla Guekht, MD, PhD, DMedSci

## **2. Результаты исследования положительные:**

- **Достижение первичной конечной точки (тест ARAT) – значительное улучшение моторных функций** в группе комбинированной терапии (**Церебролизин** + реабилитация) на 90 день – достоверное **снижение инвалидизации**



# Динамика оценки по шкале ARAT на 90 день (первичная конечная точка)



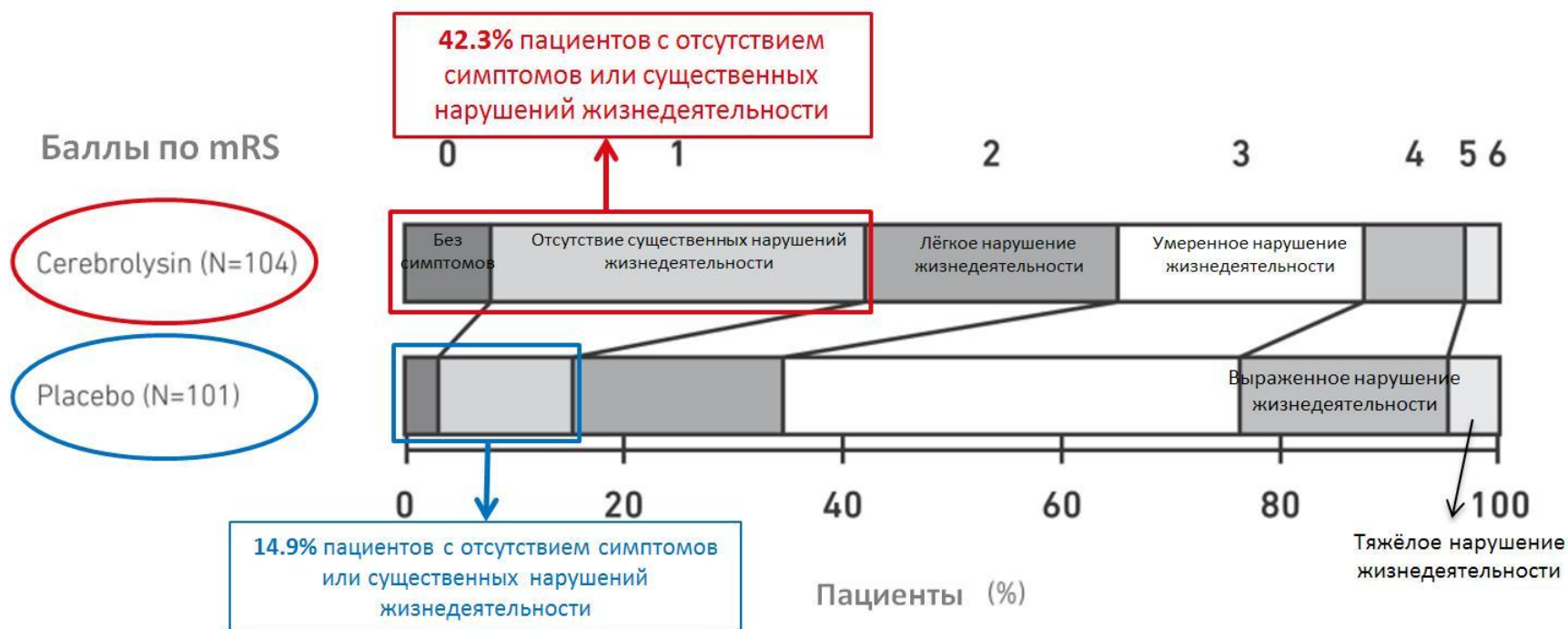
**Лечение Церебролизином приводит к улучшению моторной функции руки – достоверному снижению инвалидизации – первичной конечной точке (наравне со смертностью) исследований по инсульту<sup>1</sup>**

1- Edward C. Jauch et al., Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. published online January 31, 2013



# Вторичные конечные точки – баллы по mRS

Количество пациентов на терапии Церебролизином, которые, несмотря на наличие некоторых симптомов, способны выполнять все повседневные обязанности (0-1 балл по mRS), если они лечились в группе комбинированной терапии, было в 3 раза больше!



В группе комбинированной терапии (+ Церебролизин) 45 пациентов достигли уровня независимости в повседневной жизни (0-1 балл по mRS) против 15 пациентов в группе плацебо

# Пользы для пациента при добавлении Церебролизина

1. Значительное **восстановление моторных функции** верхних конечностей **(на 88%)**  
*(Комбинированная терапия с использованием Церебролизина достоверно улучшает моторные функции верхних конечностей (по тесту ARAT) против только реабилитационных мероприятий)*
2. Количество пациентов **(+ 200%)**, способных выполнять все повседневные обязанности (по шкале mRS (0-1 балл) на 90 день) - **больше в 3 раза**
3. Больше количество пациентов, которые **удовлетворены** своим **качеством жизни** благодаря комбинированной терапии  
*(ранняя реабилитация + Церебролизин по шкале SF-36)*
  - **Большая вовлечённость** в реабилитационный процесс. Пациент видит результат своих усилий  
*(«Без мотивации нет реабилитации» - проф. Г.Е. Иванова)*
  - **Большая вероятность** быть включённым в программы реабилитации
  - **Меньшая вероятность** развития пост-инсультной депрессии<sup>1</sup>
  - **Меньшая зависимость** от обслуживающего персонала и родственников

# Исследование ECOMPASS

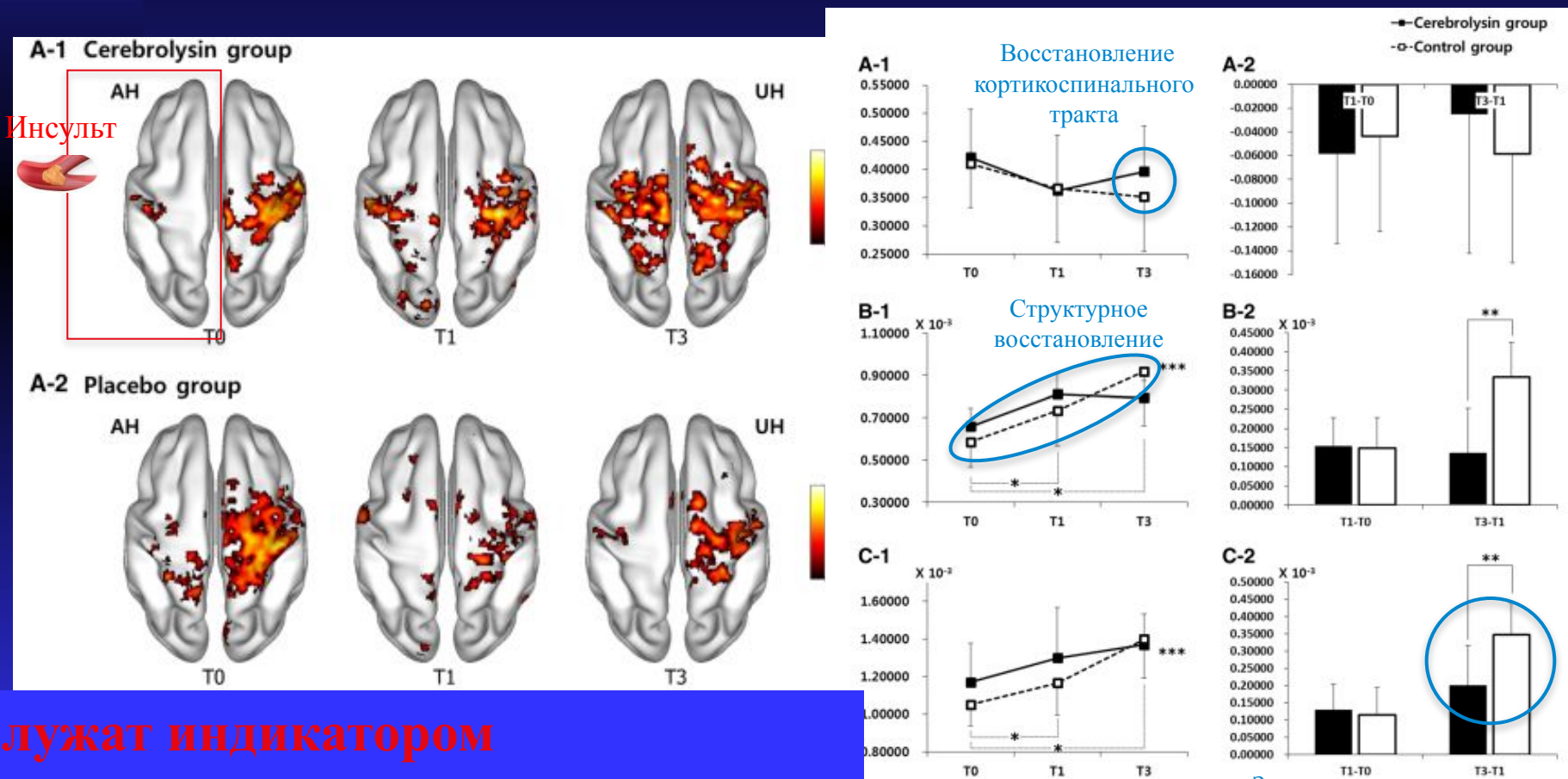


- Количество пациентов: **70 рандомизированных пациентов** (35 Церебролизин vs. 35 плацебо)
- Первичная конечная точка – **29 день, но наблюдение продолжалось до 90 дня**
- **Все пациенты проходили стандартизированную реабилитационную программу в течение 21 дня**



# Важное!

Впервые с помощью методов нейровизуализации были подтверждены уже **на людях** **неровосстановительные** (нейропластические) эффекты Церебролизина



Служат индикатором реорганизации церебральной коры

Защита против демиелинизации

# Заключение исследования ECOMPASS

**Комбинированное лечение (Церебролизин + реабилитационные мероприятия) в остром-подостром периоде инсульта приводит к положительному эффекту на восстановление моторных функций у пациентов с тяжёлыми двигательными нарушениями<sup>1</sup>.**

**Впервые с помощью нейровизуализации показано, что Церебролизин положительно влияет как на серое, так и на белое вещество мозга<sup>1</sup>.**

**Трактографи**

**Я**

**(дтМРТ)**

**фМРТ**

**II**

<sup>1</sup> Chang et al. BMC Neurology 2016

# Мультимодальный механизм действия Церебролизина



НТФ – нейротрофиновые факторы – сигнальные молекулы, вступают в восстановление нервной ткани  
 PI3K-akt – Phosphoinositide 3-kinase – Akt – один из ключевых молекул каскада внутриклеточных реакций, запускающих синтез белка  
 АТФ – аденозинтрифосфат – энергетический субстрат клетки  
 В – частицы свободных радикалов, разрушают мембраны нейронов, провоцируют их гибель  
 NO – оксид азота (I) – нитрооксид-радикал – разрушает мембраны нейронов, провоцирует их гибель

**Церебролизин®**  
ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

**Церебролизин**  
**единственный**  
**препарат**

**церебролизин**

**стимуляция**  
**естественных**  
**восстановительных**  
**процессов мозга**

**нейропротекция**

**нейрорегенерация**

сема  
КС  
актовегин

кортекс  
ин

сема  
КС

кавинт  
он

**пирацет**

# Дозировки применения Церебролизина в терапии ишемического инсульта

## • **Острый период:**

30-50 мл\сутки в\в капельно

Курс 10-20 инфузий



новая ампулярная форма  
20 мл №5

## • **Восстановительный период**

5-10 мл\сутки в\в (5 мл можно в\м)

Курс 15- 20 инфузий

с повторными курсами 2–3 раза в год.

# Организационно-правовой статус Церебролизина

- Церебролизин входит в:
  - Список ЖНВЛП (ТФОМС)
  - Списки ОНЛС (ДЛО -661 и 890 Постановление)
  - 14 федеральных стандартов оказания медицинской помощи, в т. ч. в «Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга», хронической ишемии головного мозга, ЗЧМТ, психиатрические заболевания (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, психоорганические заболевания)
- (Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н )
- Церебролизин зарегистрирован в **48 странах мира**, в т. ч. в:
  - ✓ **Австрии**



# ПРОГРЕСС В ПРИМЕНЕНИИ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

30  
лет



Получение  
данных об  
дозозависи  
мом  
эффекте



Получени  
е  
дополнит  
ельных  
данных о  
безопасно  
сти  
Цереброл  
изина  
Новые  
данные о  
механиз  
мах  
действия

