

**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 %

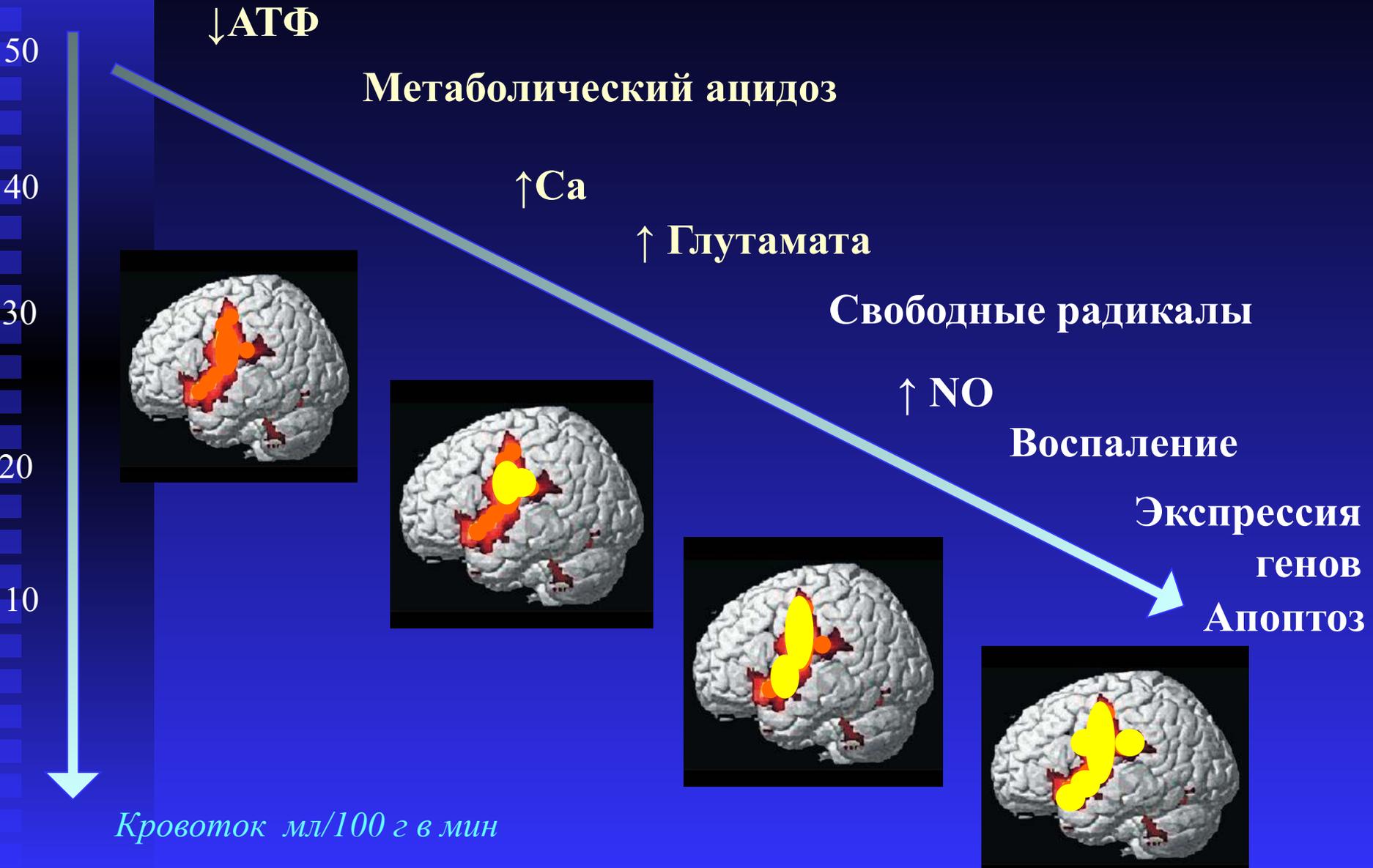
- Лакунарный инфаркт – 25 %

(атеросклероз или липогиалинолиз мелких артерий)

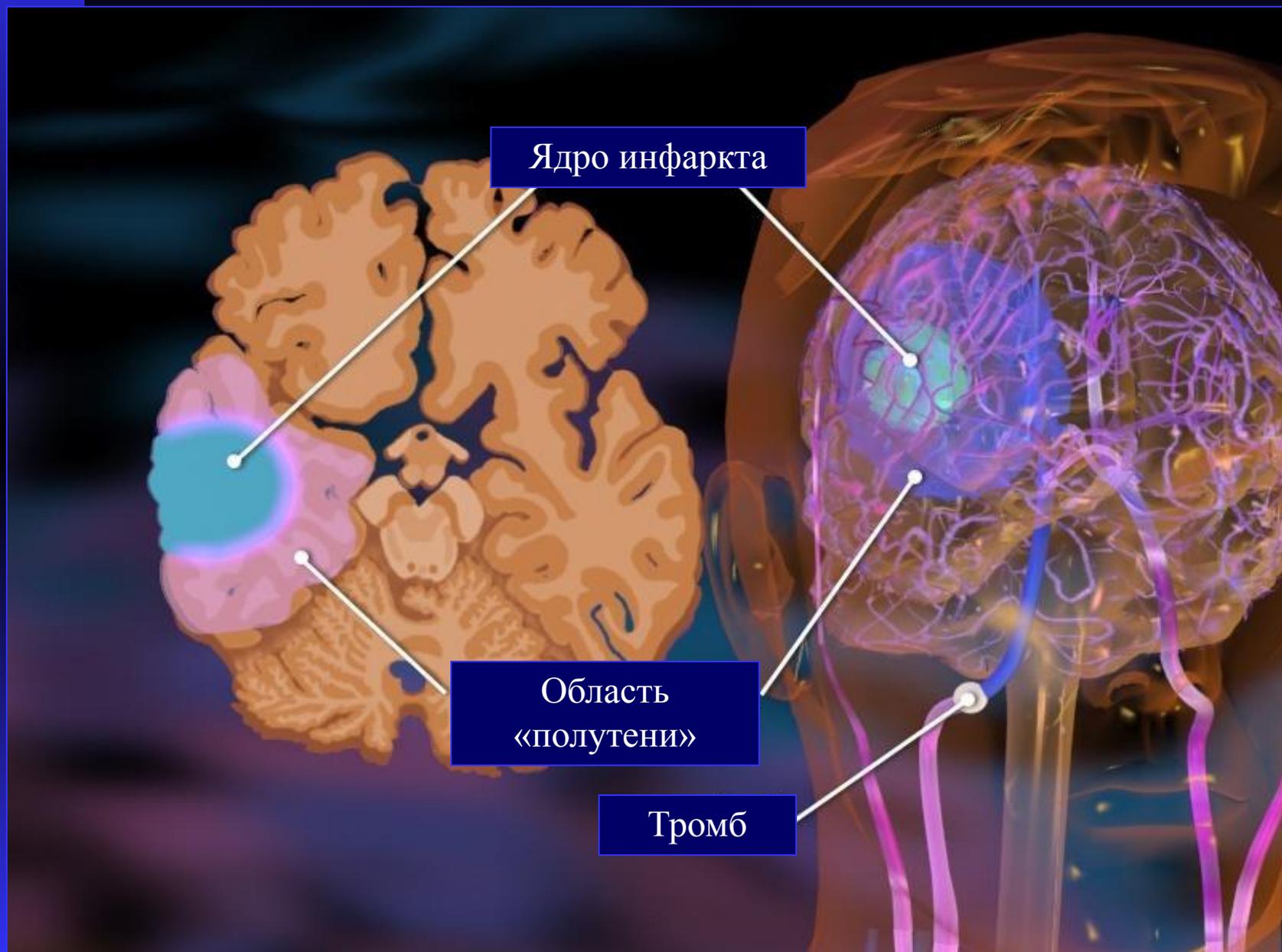
Другие варианты:

- Острый инсульт другой известной этиологии

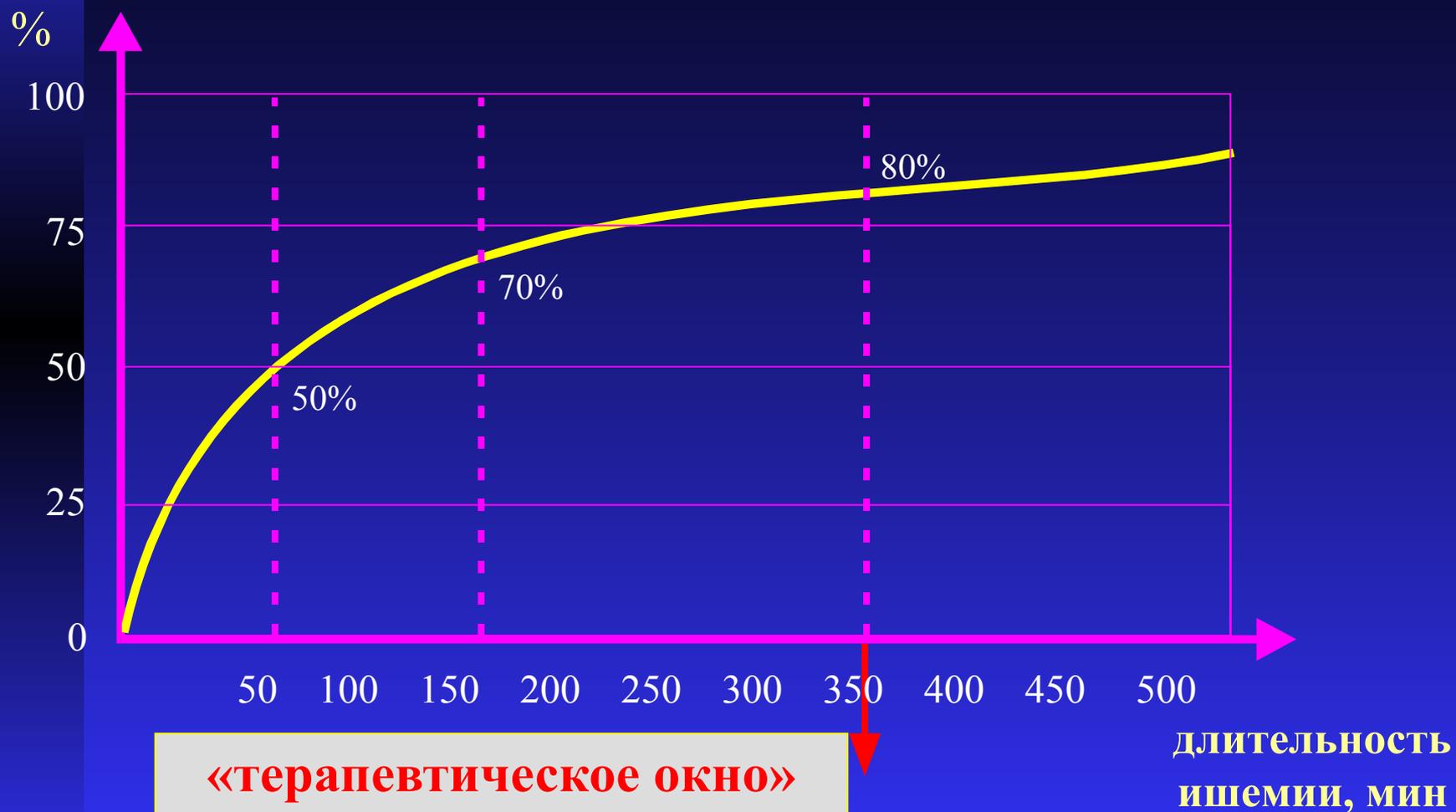
Патогенез ишемии мозга



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)

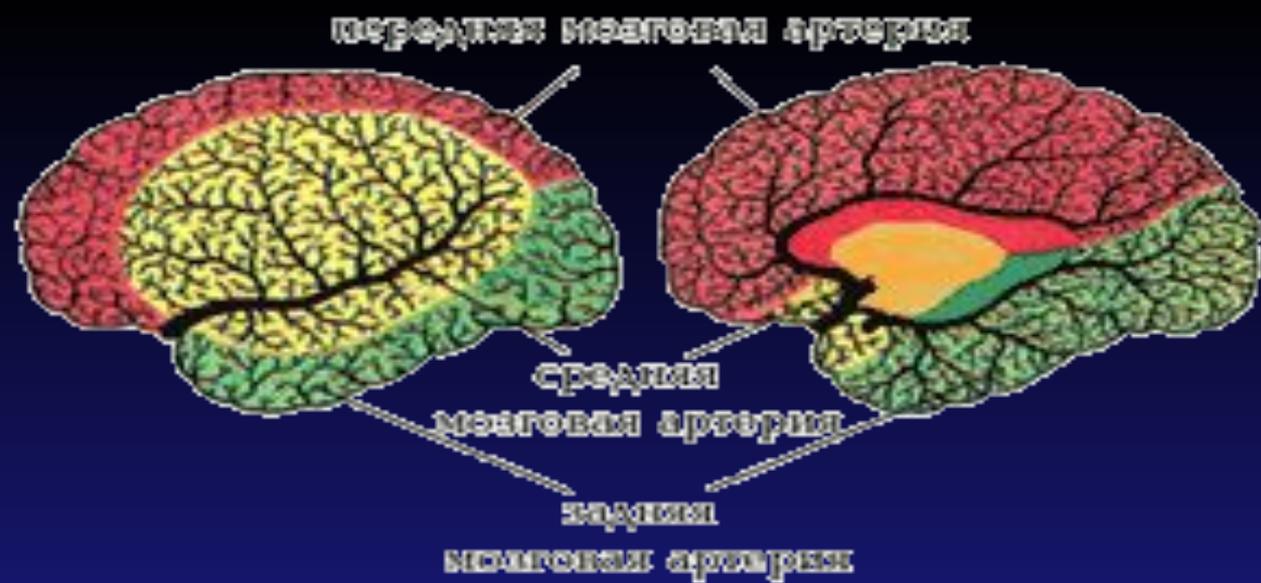
3. Нейропротекция:

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)

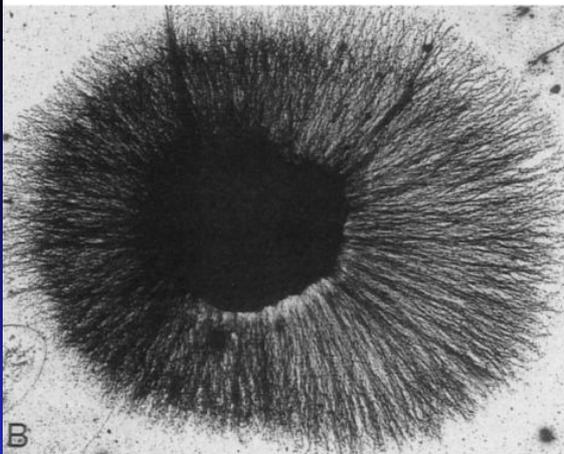
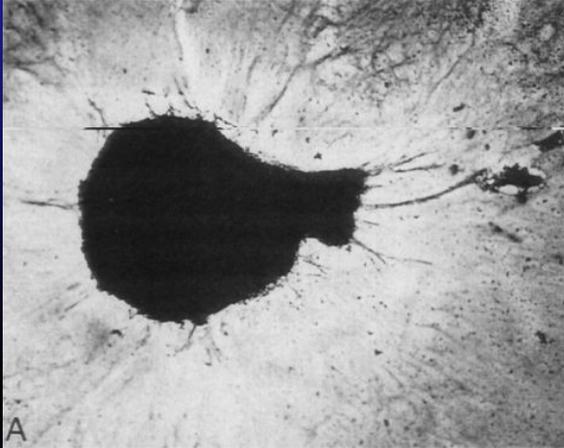
Нейропластичность - нейрофизиологическая основа репаративного процесса

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.

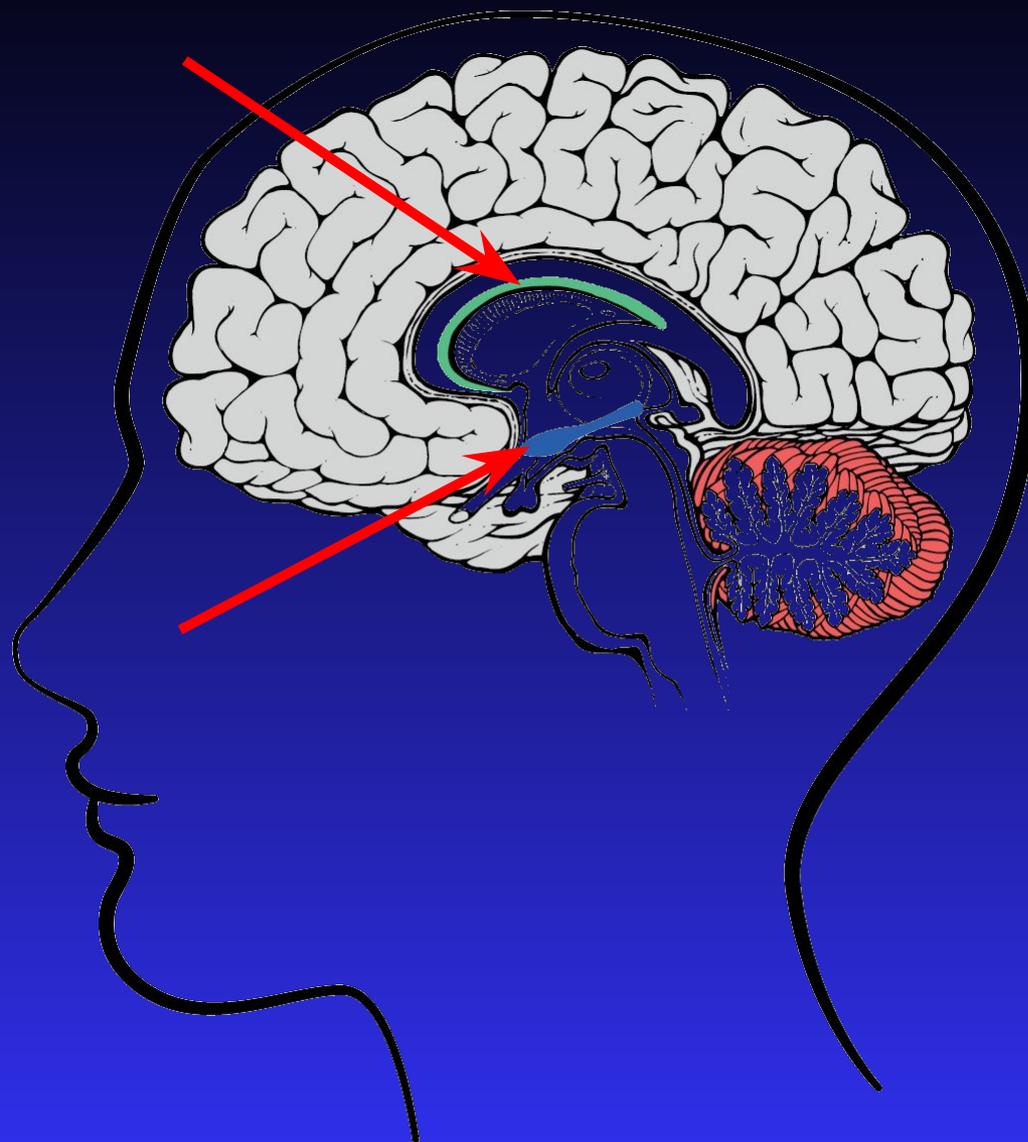
Доказано, что в течение всей жизни образуются новые клетки мозга, замещая те, что погибли под влиянием повреждающих факторов.



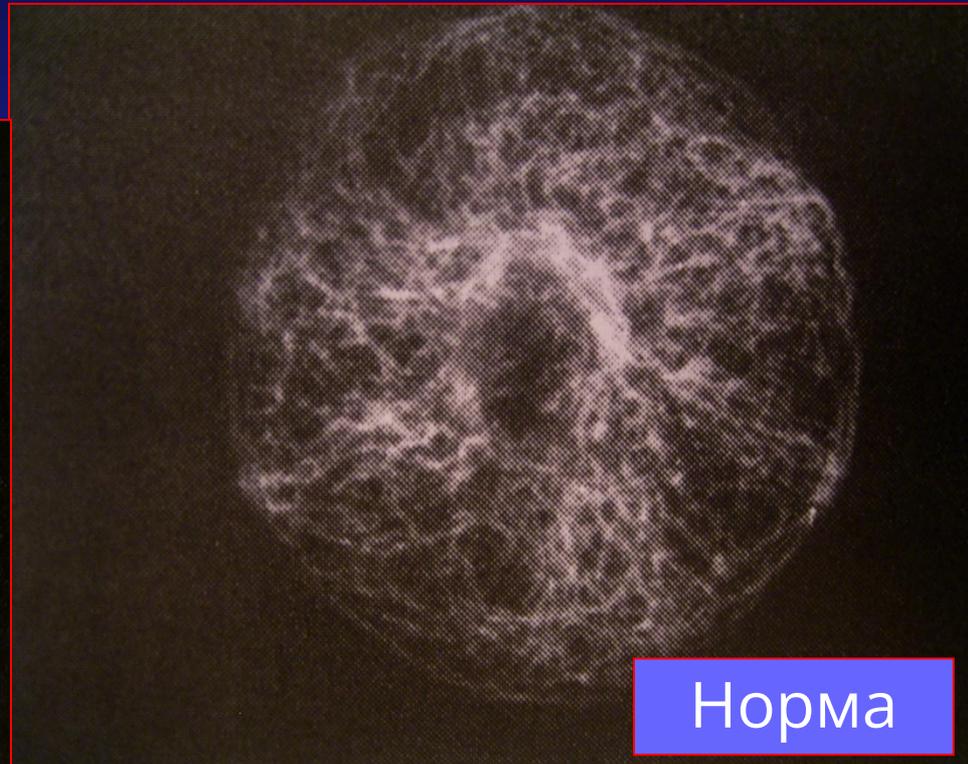
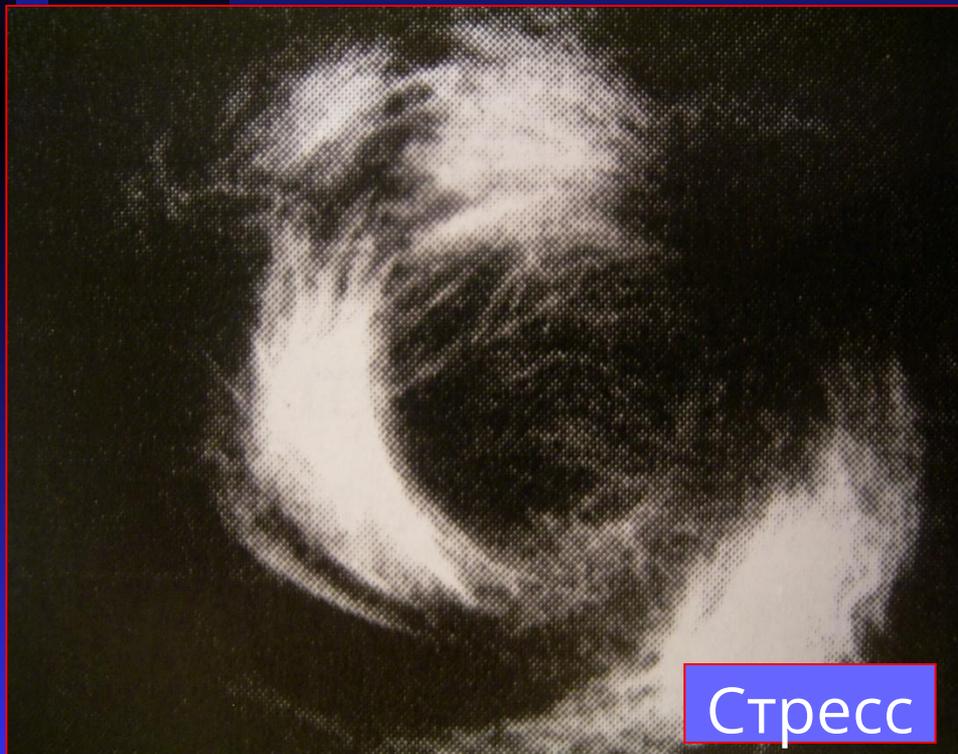
Процесс нейрогенеза происходит преимущественно

Субвентрикулярная область

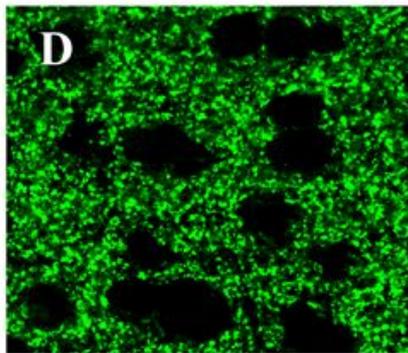
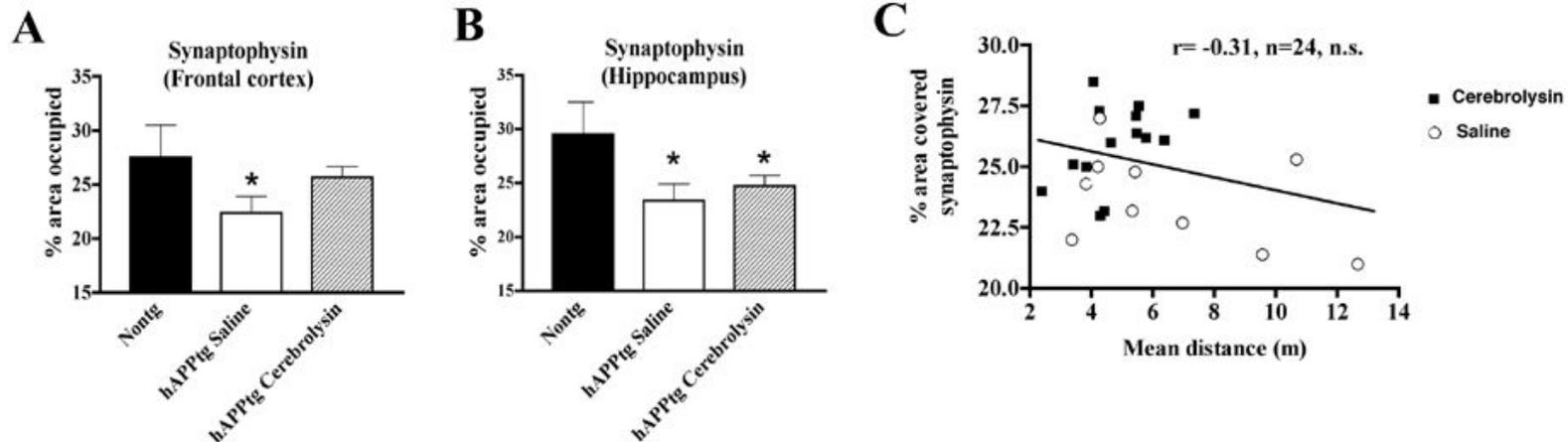
Зубчатая извилина гиппокампа



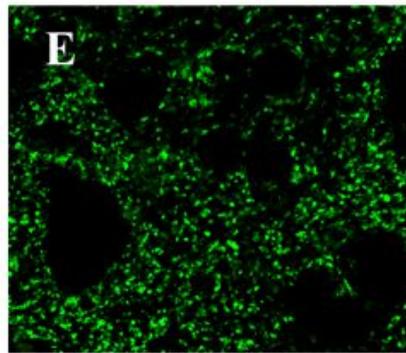
СТАБИЛИЗАЦИЯ ЦИТОСКЕЛЕТА НЕЙРОНОВ



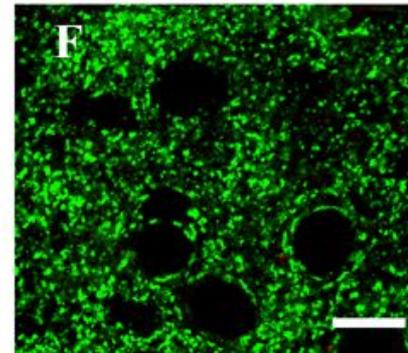
ЦЕРЕБРОЛИЗИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПОТЕРЮ СИНАПТИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ



Non-tg control



APP tg Saline



APP tg Cerebrolysin

Пептидные фрагменты в составе Церебролизина

Биоактивные фрагменты
> 100 нейропептидов¹, в т.ч.:



- Факторов Роста Нервов (восстанавливает нейрональную сеть)²



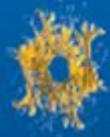
- Энкефалинов (уменьшают боль и стресс (пептиды радости))²



- Нейропептида VF (часть эндогенного опиоидного механизма, противодействующего формированию вредных привычек)^{2,3}



- Орексина (поддерживает выживание нейронов)²



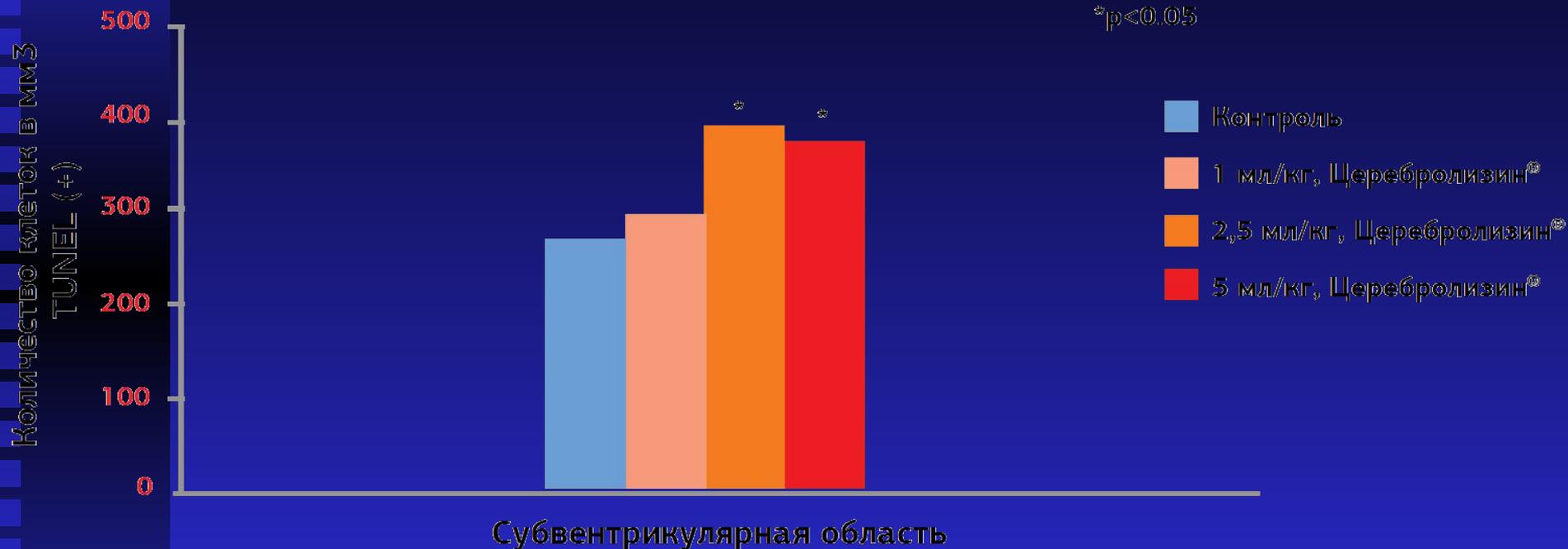
- Галанина (антиконвульсант, антидепрессант, модулирует синтез нейромедиаторов)²

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%*

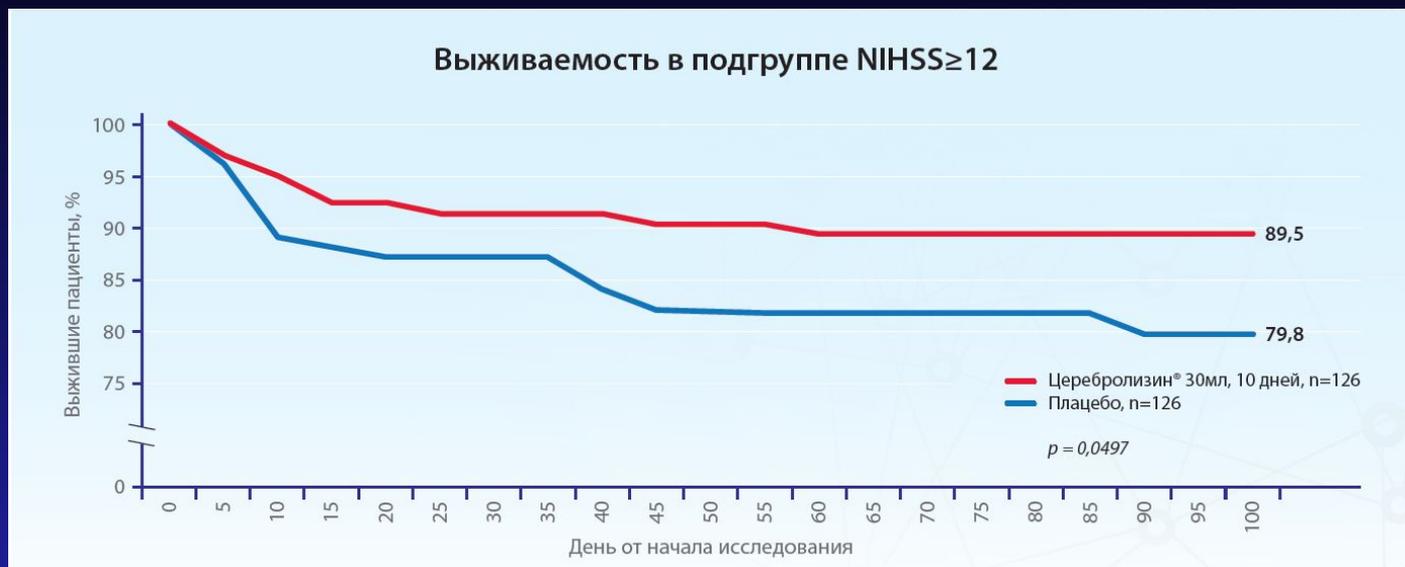


*Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke, Chunling Zhang, Michael Chopp et al., Journal of Neuroscience Research 88:3275–3281 (2010)

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, ГКБ №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

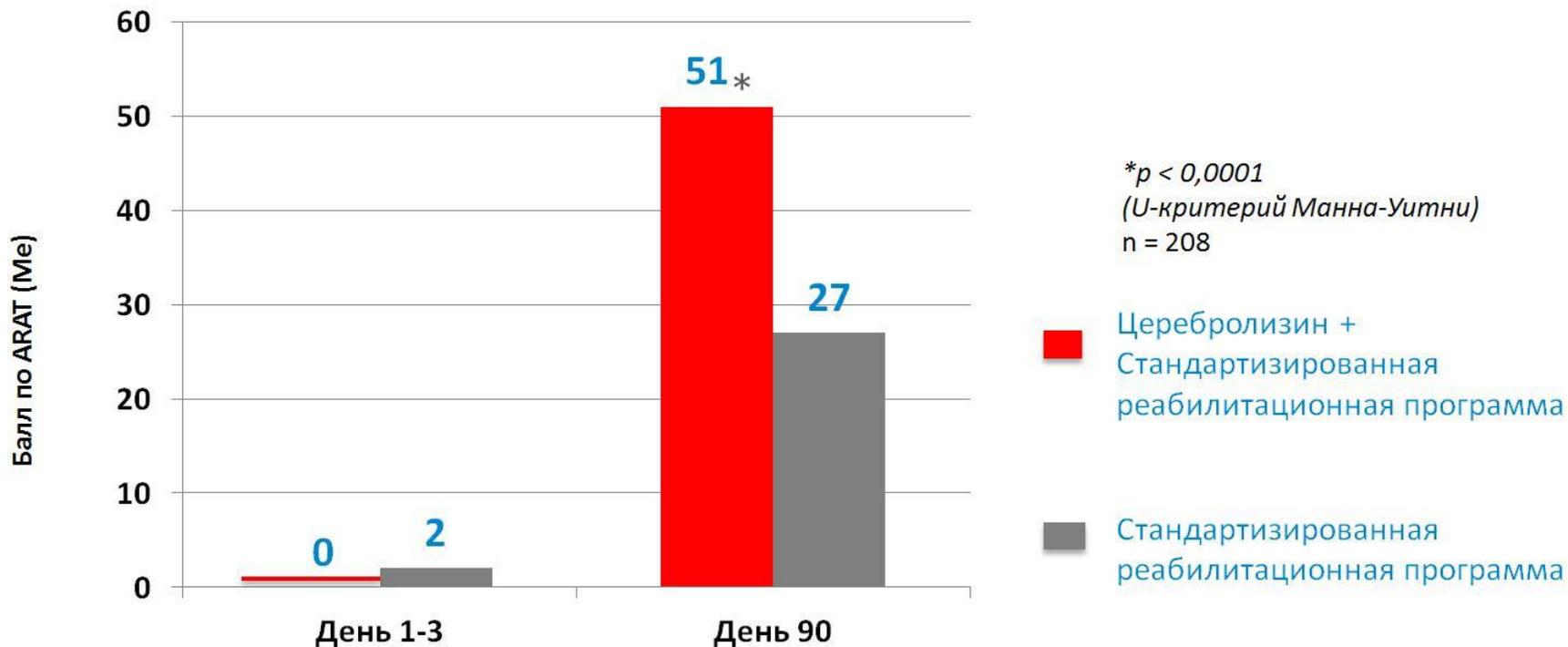
Dafin F. Muresanu, MD, PhD; Wolf-Dieter Heiss, MD; Volker Hoemberg, MD;
Ovidiu Bajenaru, MD, PhD; Cristian Dinu Popescu, MD, PhD; Johannes C. Vester;
Volker W. Rahlfs, PhD; Edith Doppler, PhD, Dieter Meier, MD; Herbert Moessler, PhD;
Alla Guekht, MD, PhD, DMedSci

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)

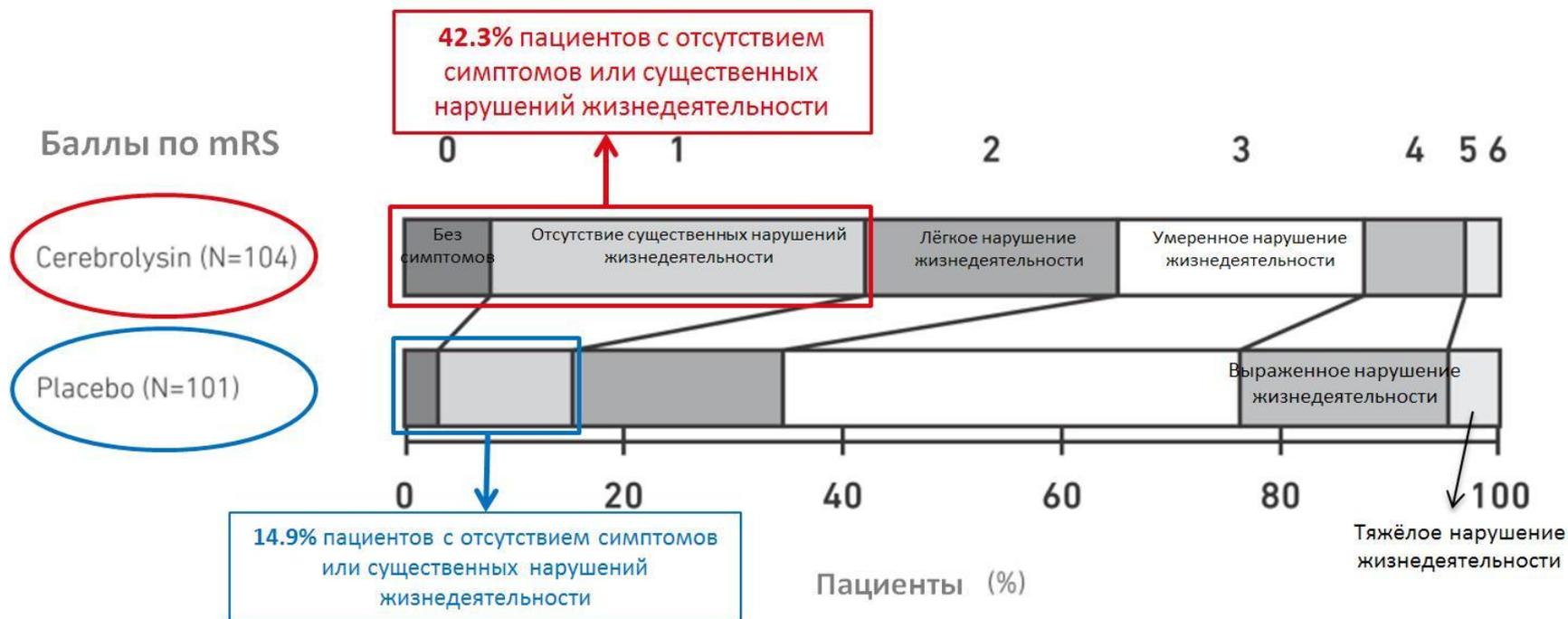


Лечение Церебролизином приводит к улучшению моторной функции руки – достоверному снижению инвалидизации – первичной конечной точке (наравне со смертностью) исследований по инсульту¹

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!

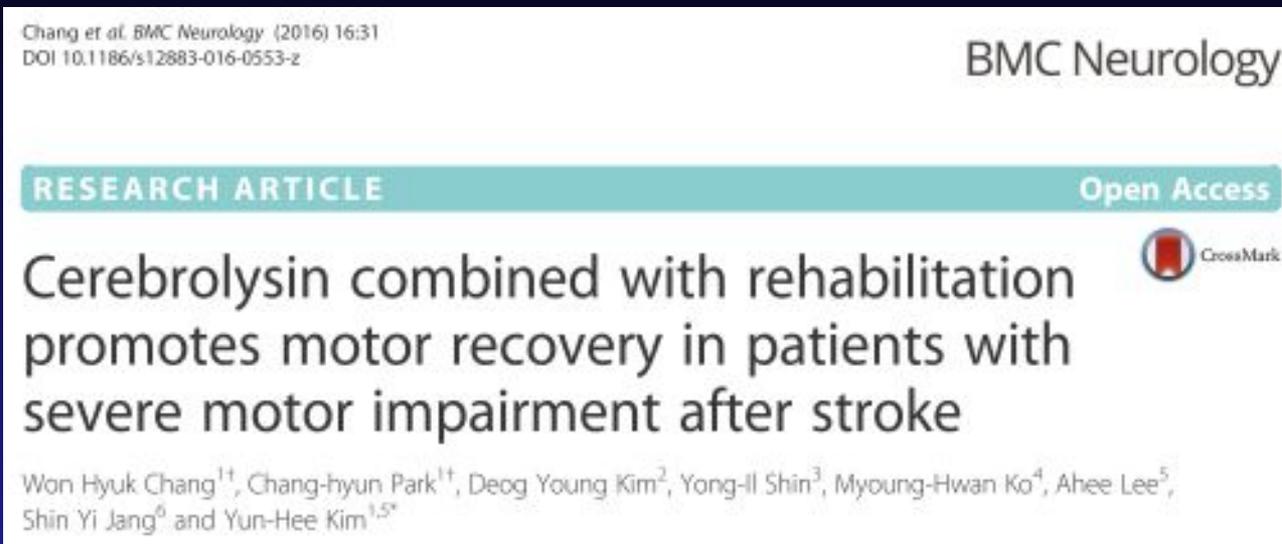


В группе комбинированной терапии (+ Церебролизин) 45 пациентов достигли уровня независимости в повседневной жизни (0-1 балл по mRS) против 15 пациентов в группе плацебо

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 депрессии¹
 - **Меньшая зависимость** от обслуживающего персонала и родственников

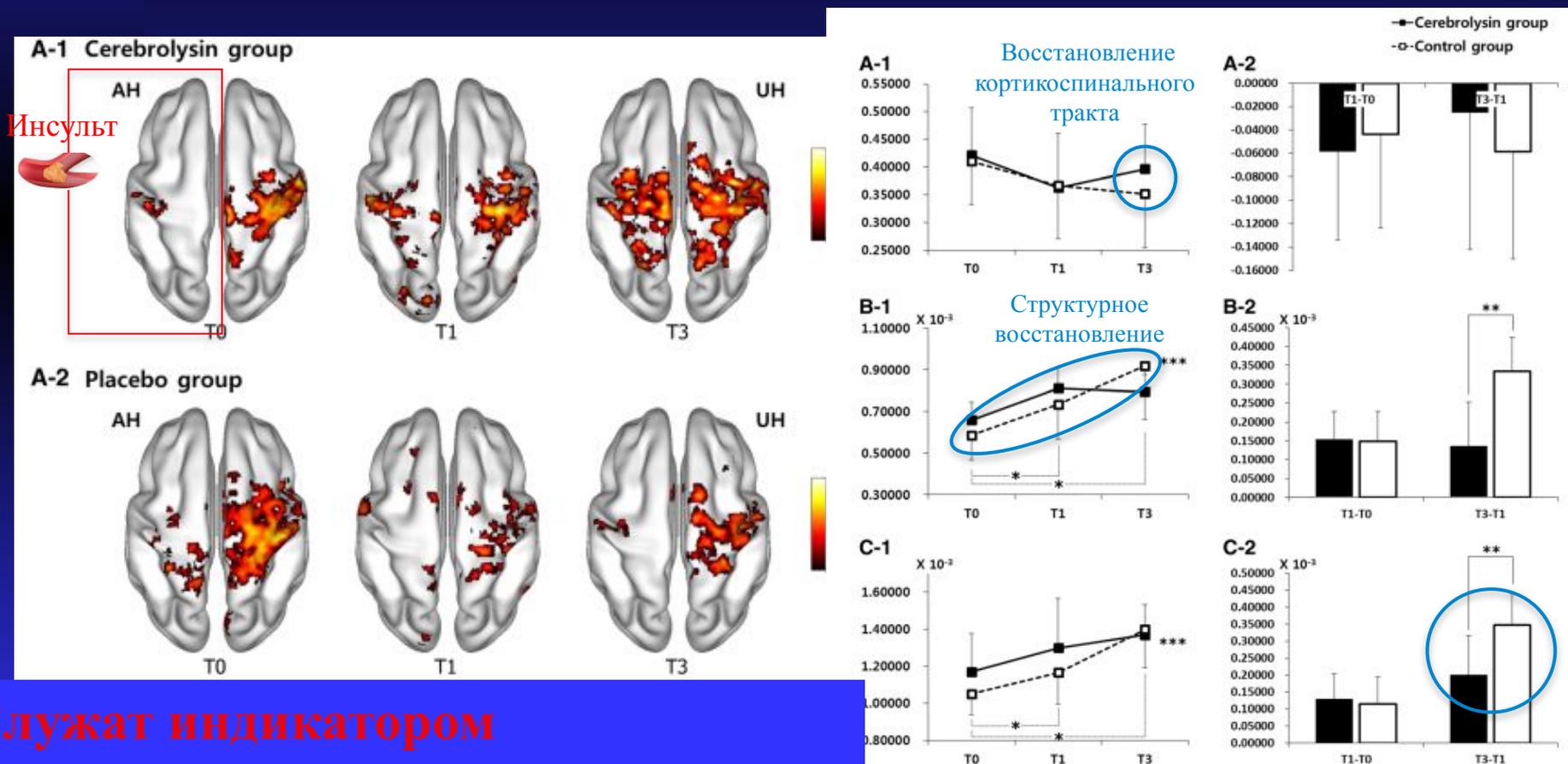
Исследование ECOMPASS



- 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 нарушениями¹.

Впервые с помощью нейровизуализации показано, что Церебролизин положительно влияет как на серое, так и на белое вещество мозга¹.

Трактографи

Я

(дтМРТ)

фМРТ

II

¹ Chang et al. BMC Neurology 2016

Мультимодальный механизм действия Церebroлизина



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
 B – частицы свободных радикалов, разрушают мембраны нейронов, провоцируют их гибель
 NO – оксид азота (I) – нитрооксид-радикал – разрушает мембраны нейронов, провоцирует их гибель

Церebroлизин^{*}
ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОДИНЯ НЕРВНЫ

Церебролизин
единственный
препарат

церебролизин

стимуляция
естественных
восстановительных
процессов мозга

нейропротекция

нейрорегенерация

пирацет

сема

КС
актовегин

кавинт

ОН

кортекс
ИН

сема
КС

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

