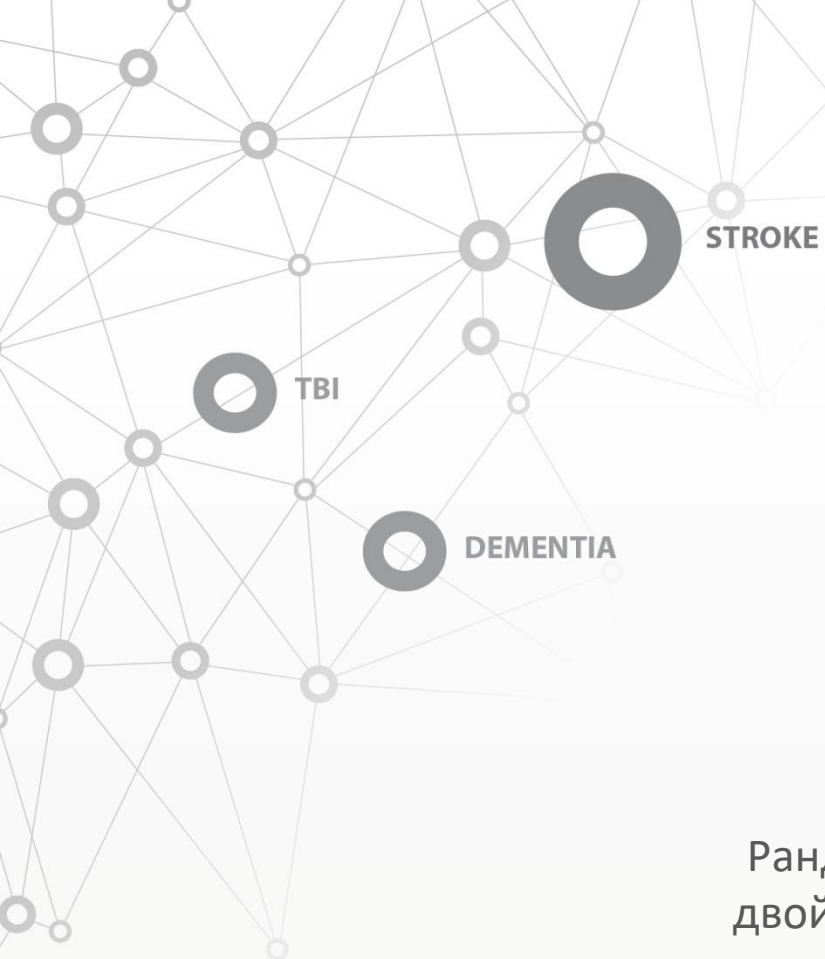




Cerebrolysin And Recovery after Stroke (CARS)

Церебролизин И Реабилитация после Инсульта

Рандомизированное, плацебоконтролируемое,
двойное слепое, многоцентровое исследование.

Механизм действия

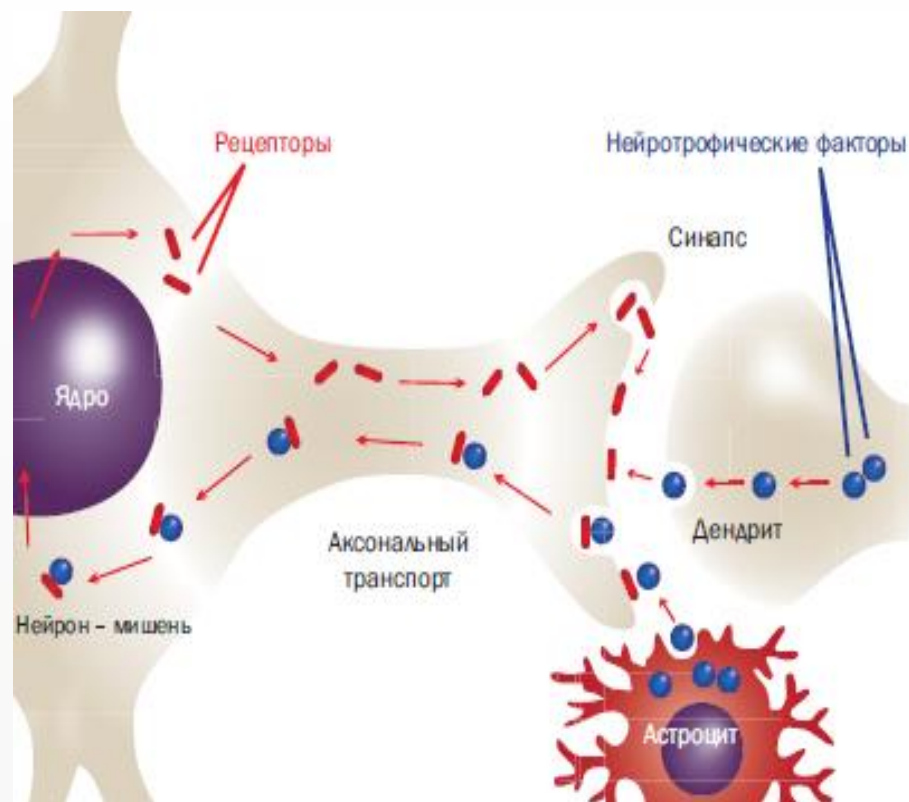
Церебролизин модулирует нейротрофические сигнальные пути



Нейротрофические факторы – сигнальные молекулы базовой регуляции нервной ткани

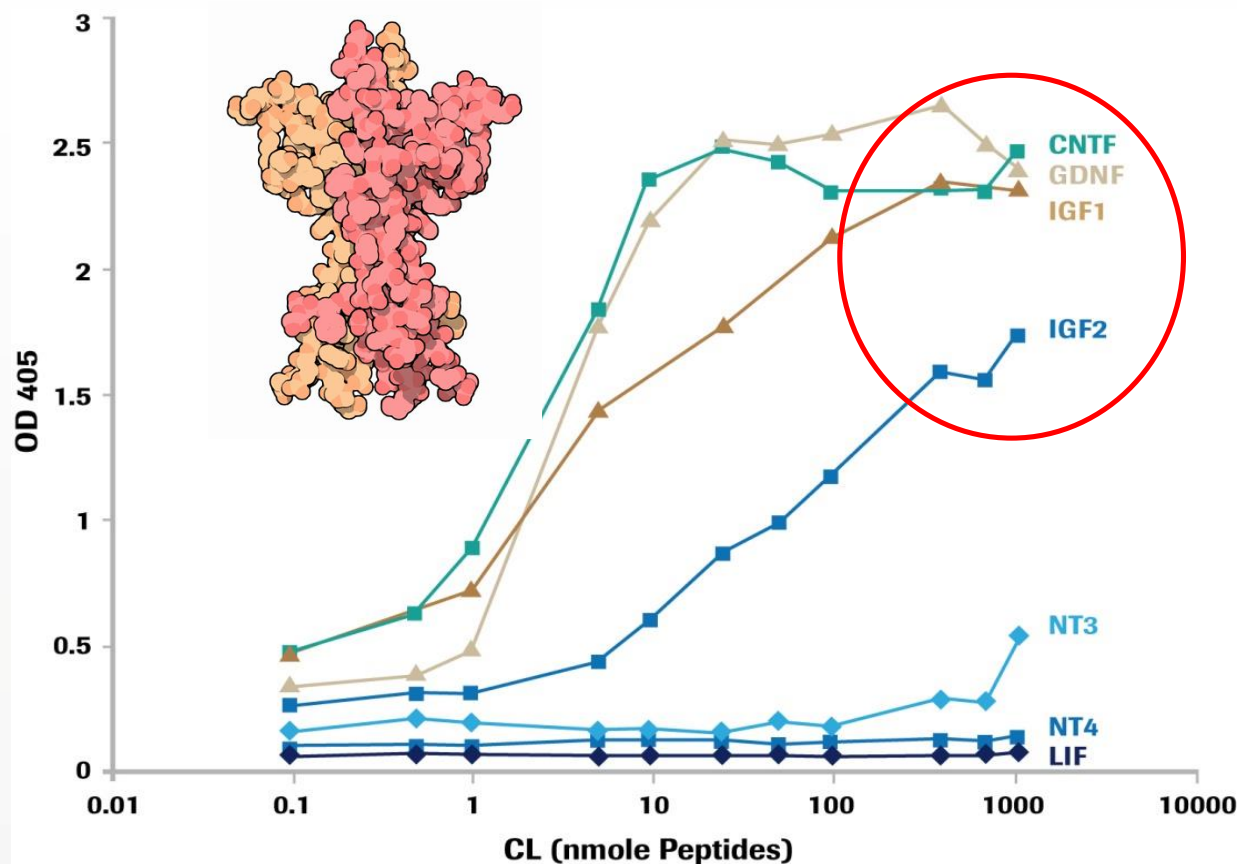
Ответственны за

- Рост и дифференцировку нейронов
- Синаптогенез
- Выживаемость нейронов
- Регенерацию нервной ткани
- Развитие и поддержание функции ЦНС

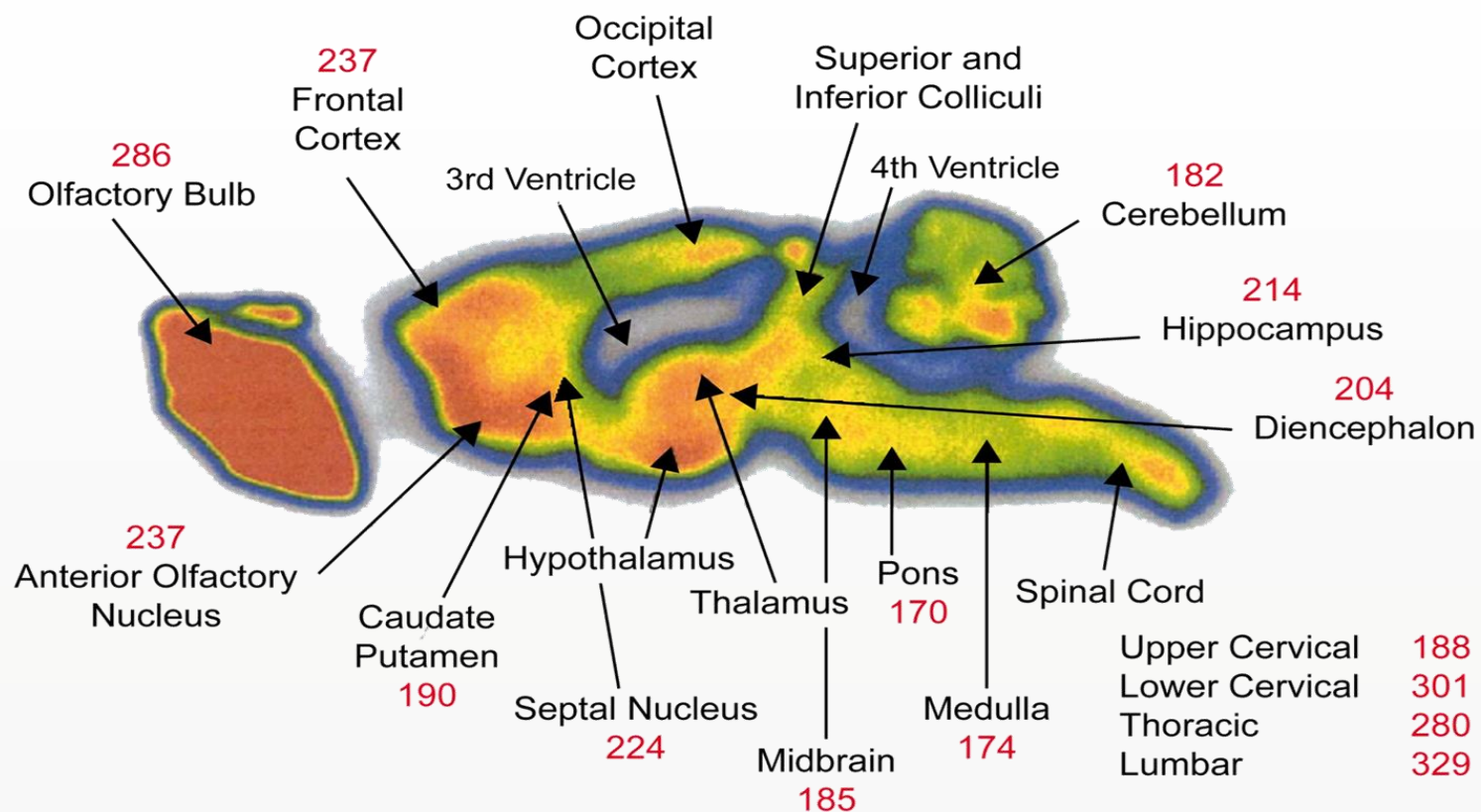


Действие Церебролизина подобно естественным нейротрофическим факторам

- CNTF
- GDNF
- IGF-1
- IGF-2



Фрагменты Церебролизина распространяются по всем отделам ЦНС, проходя ГЭБ



Иммунолюминесцентная картина распределения фрагментов Церебролизина в различных участках мозга крысы после периферического введения

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

- Целью данного исследования являлось изучение **эффективности и безопасности Церебролизина** в качестве поддержки **реабилитации моторной функции верхних конечностей**
- Это рандомизированное, плацебоконтролируемое, двойное слепое, мультицентровое исследование
- Количество пациентов: **208 рандомизированных пациентов** (104 в группе Церебролизина vs. 104 в группе плацебо)
- Все пациенты участвовали в стандартизированной реабилитационной программе в течение **21 дня**
- Первичная конечная точка – оценка по шкале ARAT (Action Research Arm Test) **90-й день**

ПУБЛИКАЦИЯ В «STROKE»: ЧТО ЭТО ЗНАЧИТ?

«Stroke» - наиболее влиятельное издание по инсульту!

- • Журнал American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)
- • Критерии отбора материала абсолютно принципиальны:
 - ❖ • ОРИГИНАЛЬНОСТЬ / ИННОВАЦИОННОСТЬ ЦЕЛИ
 - ❖ • ВАЖНОСТЬ ДЛЯ ПРАКТИКИ
 - ❖ • НАУЧНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬ ДАННЫХ
- Stroke отклоняет 90% рукописей!

ПУБЛИКАЦИЯ В «STROKE»: ЧТО ЭТО ЗНАЧИТ?

❖ КРИТЕРИЙ «ОРИГИНАЛЬНОСТЬ»:

Дизайн CARS – сравнение стандартной реабилитации с реабилитацией, комбинированной с фармакотерапией - признан **высоко инновационным!**

❖ КРИТЕРИЙ «ВАЖНОСТЬ»:

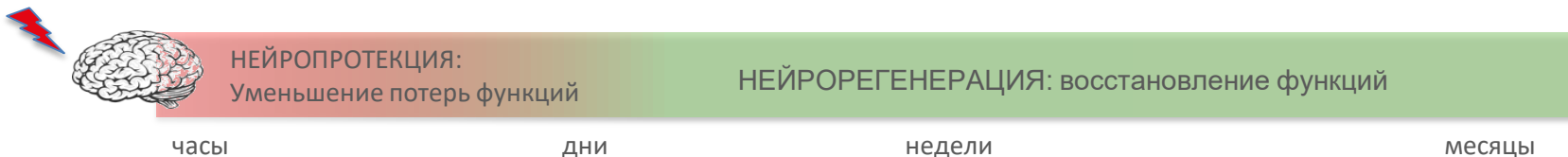
Впервые доказана эффективность комбинации ранней реабилитации с фармакотерапией! **CARS расширяет пределы восстановления** после инсульта!

❖ КРИТЕРИЙ «ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬ ДАННЫХ»:

Исследование CARS достоверно доказало улучшение исходов и качества жизни пациентов после инсульта!

CARS: Новая терапевтическая концепция

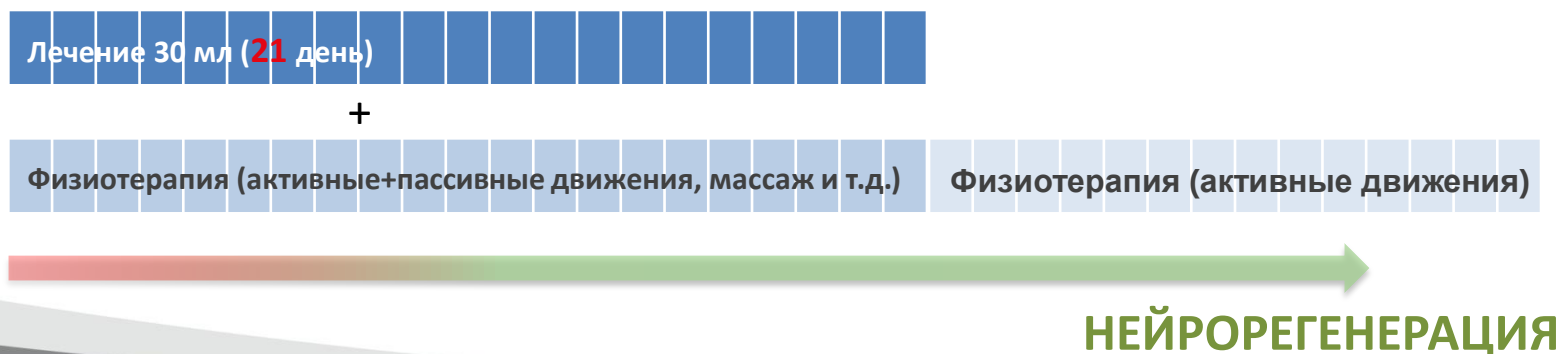
Инсульт



В прошлом: только фармакологическая терапия



Новые доказательства от CARS: реабилитация + фармакологическая терапия



CARS: Общая характеристика исследования

Цель исследования:

Оценить эффективность и безопасность Церебролизина® в дополнение к стандартной физической реабилитации двигательных функций (руки)

ДИЗАЙН	• Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, фаза II
МАТЕРИАЛ	• Румыния, Польша, Украина, РФ (14 центров) • 208 пациентов с острым полушарным ишемическим инсультом
СХЕМА	• Основная группа: реабилитация + Церебролизин 30,0 №21, начало в первые 72 часа • Контрольная группа: реабилитация + плацебо (физ. р-р)
КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ	• 90-й день наблюдения • Моторная функция верхней конечности (в сравнении с первичной оценкой) + общий функциональный, когнитивный, психоэмоциональный статус)

Дизайн исследования

Лечение Церебролизином/плацебо:

- Начало терапии в течение 24-72 ч после инсульта
- Внутривенные инфузии в течение 20 мин один раз в сутки на протяжении 21 дня (30 мл в разведении с 70 мл физраствора)

Стандартизированная реабилитационная программа:

- Начало в течение 48-72 ч после инсульта на протяжении 21 дня (5 дней в неделю, 2 часа в день)
- Эта программа включала массаж, пассивные и активные движения верхних и нижних конечностей
- Пациенты продолжали делать активные упражнения 2 x 15 мин - 3 дня в неделю после выписки

Schedule

	Скрининг	Начало	Лечение			Наблюдение	
Визиты	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
День	1-3	1-3	7	14	21	42	90
	Post-stroke		Post-baseline			Post-stroke	

CARS: критерии включения

- Возраст 18-80 лет
- Инсульт ишемического происхождения, супратенториальный, рентгенологически подтвержденный (КТ или МРТ), объем $>4\text{cm}^3$
- Наступление инсульта - 24-72 часов до рандомизации и начала лечения исследуемым препаратом
- Отсутствие серьезной инвалидности до инсульта (оценка по mRS от 0 до 1)
- Отсутствие других инсультов в течение предыдущих трех месяцев
- Оценка по шкале Action Research Arm Test Score (ARAT) <50
- Оценка коммуникации по шкале Goodglass и Kaplan >2

CARS: критерии исключения

- Прогрессирующий или нестабильный инсульт
- Предшествующие активные неврологические или/и психиатрические заболевания
- Подтвержденная алкогольная либо наркотическая зависимость в анамнезе за последние 3 года
- Значительная печеночная, почечная, сердечно-легочная патология
- Любой диагноз, прогнозирующий выживание менее 1 года
- Беременность или лактация
- Любые состояния, при которых Церебролизин противопоказан
- Участие в других исследованиях по инсульту

CARS: конечные точки

➤ Первичная конечная точка

Изменения по шкале ARAT* на 90-й день по сравнению с начальной точкой (mITT-LOCF)**

➤ Вторичные конечные точки (оценка по шкалам)

- Gait velocity / скорость походки
- 9 Hole Peg Test / тест с 9 отверстиями
- NIH Stroke Scale/ Шкала Национального Института Здоровья
- Индекс Бартела /Barthel Index
- Modified Rankin Scale / модифицированная шкала Рэнкина
- Goodglass and Kaplan Communication Scale / коммуникативная шкала Гудгласса и Каплан
- Line Cancellation Test
- Gap Detection Test
- SF-36
- Geriatric Depression Scale / Гериатрическая шкала депрессии

➤ Безопасность

- Побочные явления
- Жизненно важные показатели
- Лабораторные показатели

CARS: конечные точки

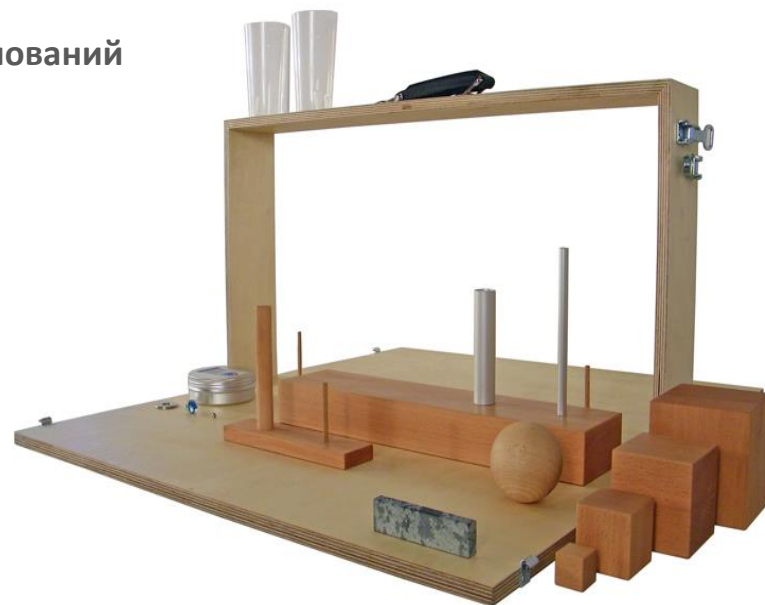
ИНСТРУМЕНТ	ХАРАКТЕРИСТИКА	ДОМЕН
ARAT	Оценивает моторную функцию верхней конечности	Моторный
Тест скорости походки	Оценивает скорость походки в м/с за короткое время	Моторный
Тест Пега с 9 отверстиями	Измеряет ловкость / точность пальцев	Моторный
NIHSS	Измеряет степень тяжести неврологического дефицита при инсульте	Моторный Когнитивный
Индекс Бартелл	Оценивает функциональные возможности / независимость в повседневной жизни	Моторный Когнитивный
mRS	Классифицирует уровень функциональной независимости пациента после инсульта в сравнении с состоянием до инсульта	Моторный Когнитивный
Коммуникационная шкала Goodglass - Kaplan	Тяжесть афазии	Коммуникативность
Тест соединения линий	Одностороннее игнорирование пространства вокруг себя	Восприятие / Расстройства пространственной ориентации
Тест определения разрывов	Одностороннее игнорирование пространства вокруг себя	Восприятие / Расстройства пространственной ориентации
Опросник состояния здоровья SF-36	Оценка пациентом состояния своего здоровья	Качество жизни
Гериатрическая шкала депрессии	Определяет наличие депрессии у взрослых	Настроение / Депрессия

Тест по оценке двигательной функции руки – Action Research Arm Test (ARAT)

The Action Research Arm Test (ARAT) оценивает восстановление моторной функции верхней конечности по способности пациента обрабатывать объекты, отличающиеся по размеру, весу и форме

*Lyle RC. Int J Rehabil Res. 1981;4:483-492;
Platz T et al. Clin Rehabil. 2005;19:404-411*

- Пациент **управляет объектами**, различными по размеру, форме и весу
- **Цель:** кисть, рука, пальцы
- Тест ARAT разделен на **4 подтестов** и оценивает **19 наименований**
 - Захват
 - Сжатие
 - Щипок
 - Большие движения руки
- 4-х бальная **шкала (0-3):**
 - 0 – не может выполнить ни одну часть теста
 - 3 – Выполняет тест нормально
- **Общее количество** баллов ARAT
 - 0 (нет функции)
 - 57 (нет функциональных ограничений)



ARAT - Захват

Анализируемый параметр 1 – Захват

- 10 cm деревянный куб
- 2.5 cm деревянный куб
- 5.0 cm деревянный куб
- 7.5 cm деревянный куб
- 7.5 cm шар
- 10x2.5x1cm камень



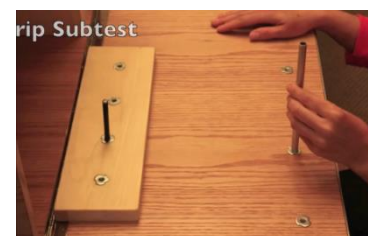
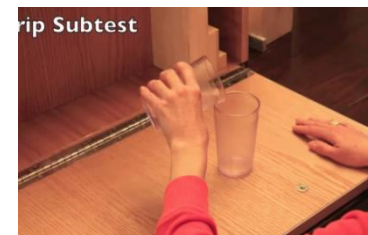
Видео проведения теста

<https://www.youtube.com/watch?v=avZkBk3PfEY>

ARAT – Захват/Удержание/Управление

Анализируемый параметр 2 – Grip/Hold/Handle

- Перелить воду
- 2.25 cm трубка
- 1x16cm трубка
- Ø 3.5 cm шайба



ARAT – Щипковый захват

Анализируемый параметр 3 – «Щипковый» захват пальцами

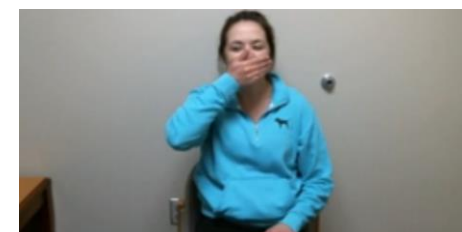
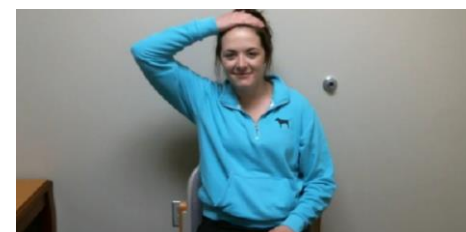
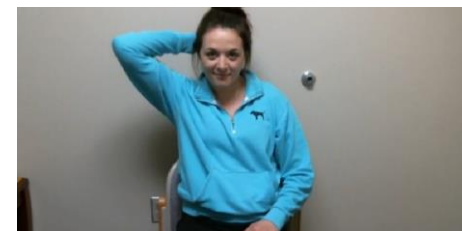
- 6 mm шарик - удержание большим и 3-м пальцем
- 1.25 cm мраморный шарик - удержание большим и 1-м пальцем
- 6 mm мяч - удержание большим и 2-м пальцем
- 6 mm шарик удержание большим и 1-м пальцем
- 1.25 cm мраморный шарик - удержание большим и 2-м пальцем
- 1.25 cm мраморный шарик - удержание большим и 1-м пальцем



ARAT – Большие/крупные движения руки

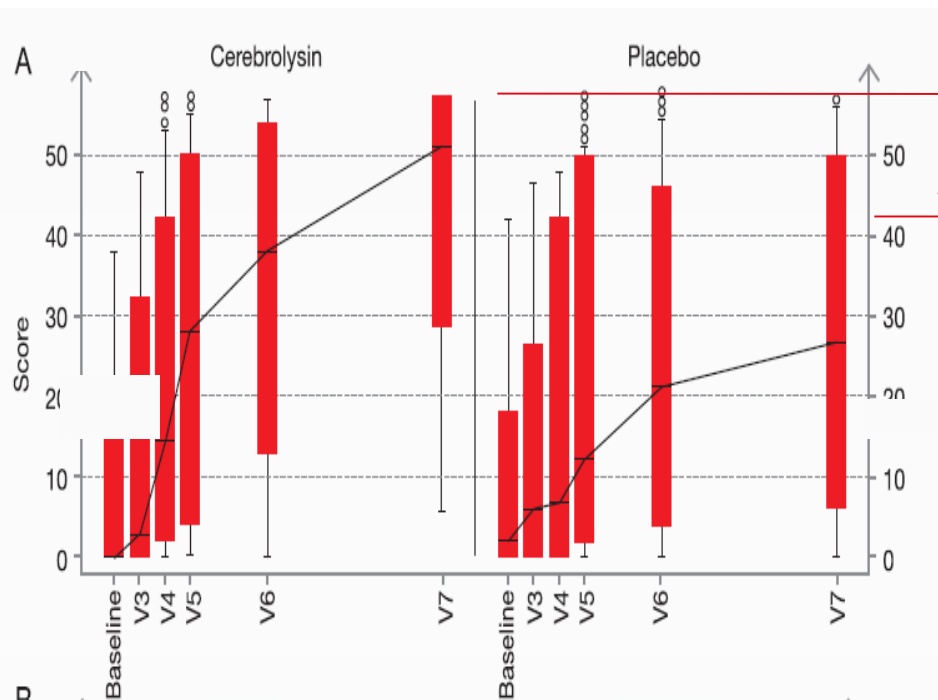
Анализируемый параметр 4 – Большие движения руки:

- Переместить руку за голову
- Положить руку на голову
- Поднести руку ко рту



Первичная конечная точка эффективности – оценка по шкале ARAT

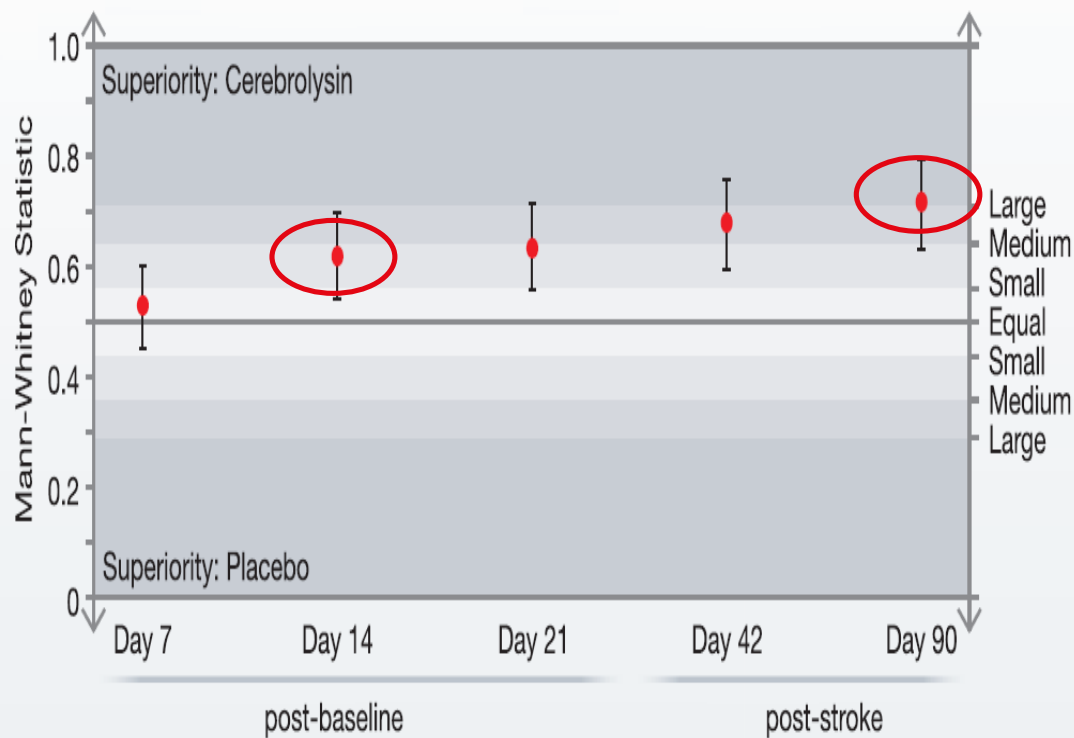
Церебролизин® улучшает двигательные функции на 88%



- Комбинированная реабилитация с Церебролизином® на 88% улучшает двигательные функции руки
- На 90-й день после терапии Церебролизином® наблюдалось улучшение по 51 показателю из 57 – быстрое и длительное восстановление сенсорно-моторной функции
- В группе плацебо восстановление показано только по 27 показателям – снижение двигательных навыков

Первичная конечная точка эффективности – оценка по шкале ARAT

Церебролизин® улучшает раннее функциональное восстановление



- **Преимущество Церебролизина® уже после 14 дней терапии – ранняя реабилитация**
- **Выраженный эффект Церебролизина® на 90-й день – значительно лучшее восстановление**

P=0.4610

P=0.0030

P=0.0006

P=0.0001

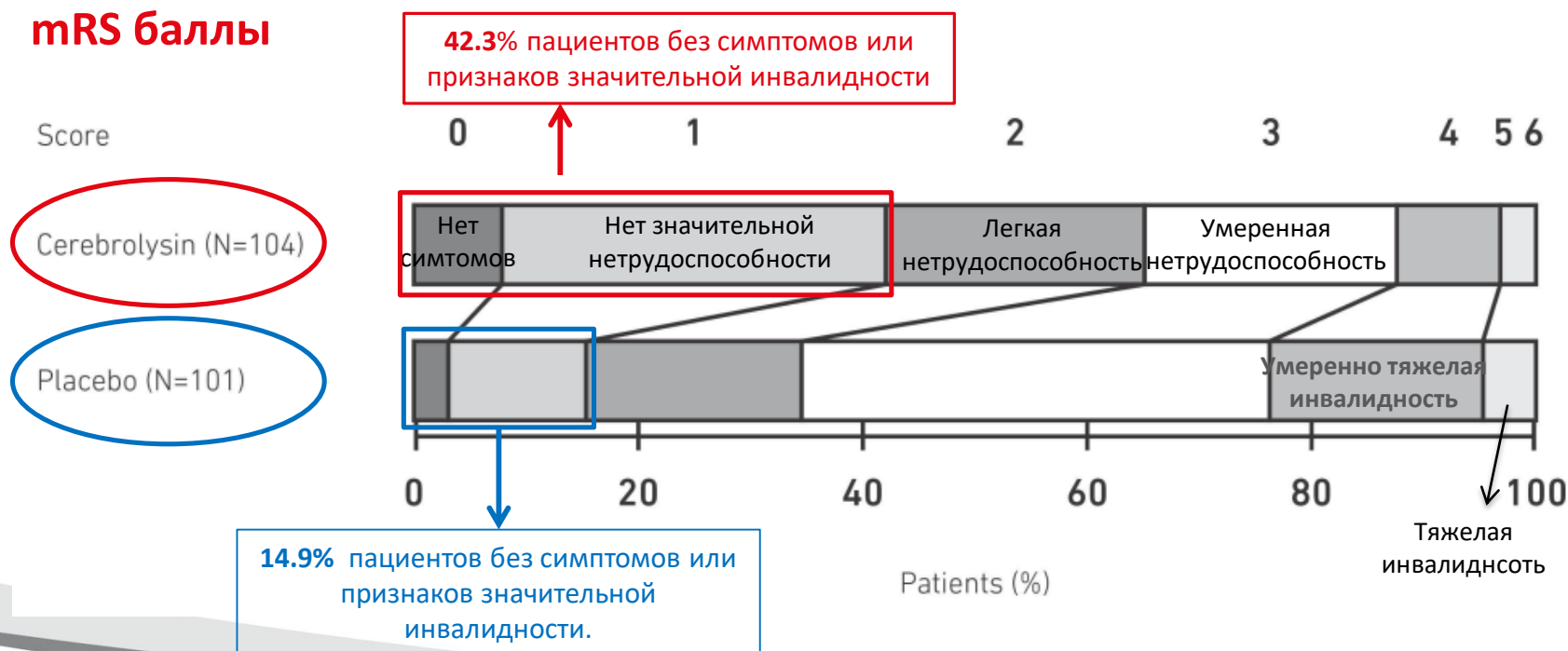
P=0.0001

Вторичные критерии эффективности – шкала mRS*

Церебролизин® улучшает качество жизни после инсульта

- Церебролизин® увеличивает количество пациентов без симптомов или признаков инвалидности
- В 3 раза больше пациентов после терапии Церебролизином® возвращаются к полной функциональной независимости в жизни

mRS баллы



Вторичные конечные точки эффективности

Церебролизин® улучшает качество жизни после инсульта

- **NIHSS:** улучшение на 3 балла демонстрирует лучший исход после 90 дней
- **Индекс Бартелл:** значительное улучшение повседневной активности коррелирует с результатом самооценки по SF-36.
- **Гериатрическая шкала депрессии:** более ранний терапевтический эффект четко коррелирует с лучшей мотивацией пациента после инсульта. Это значительно снижает риск постинсультной депрессии!

CARS: результаты

- ❖ **Церебролизин® улучшает двигательные функции на 88%**
 - ✓ **Быстрое и длительное восстановление сенсорно-моторной функции**
- ❖ **Церебролизин® улучшает раннее функциональное восстановление**
 - ✓ **Ранняя реабилитация** - преимущество Церебролизина® уже после 14 дней терапии
 - ✓ **Значительно лучшее восстановление** - выраженный эффект Церебролизина® на 90-й д.
 - ✓ **Меньшая зависимость от посторонней помощи на более раннем этапе**
 - ✓ **Снижение риска развития постинсультной депрессии**
- ❖ **Церебролизин® улучшает качество жизни после инсульта**
 - ✓ **в 3 раза больше пациентов возвращается к полной функциональной независимости**
- ❖ **Церебролизин® безопасен и хорошо переносим**

CARS: результаты

- ❖ **Доказаны преимущества Церебролизина®** в комбинации со стандартной физической реабилитацией в **улучшении общих исходов** пациентов после инсульта
 - ✓ **Церебролизин® улучшает двигательные функции на 88%**
 - ✓ **Церебролизин® улучшает раннее функциональное восстановление**
 - ✓ **Церебролизин® улучшает качество жизни после инсульта - в 3 раза больше пациентов возвращается к независимой жизни**
- ❖ **Раннее начало** комбинированной реабилитации имеет важное значение для результатов лечения
- ❖ Пациентам можно проводить **более активную реабилитацию**
- ❖ **Длительное курсовое лечение 30 мл Церебролизина® в/в 21 день** является более адекватным, чем 10-дневный курс