Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 8, вып. 2, с. 84-89
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908284

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 8, issue 2, pp. 84-89
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908284

Возможности нейротрофической терапии в раннем восстановлении после инсульта

© А.Н. БОГОЛЕПОВА

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Резюме

Высокие распространенность и инвалидизация больных с ишемическим инсультом (ИИ) обусловливают дальнейшее развитие комплексной программы реабилитации. Реализация механизмов нейропластичности во многом обеспечивается нейротрофическими факторами. Одним из наиболее известных препаратов нейротрофического ряда является церебролизин, эффективность применения которого у больных, перенесших инсульт, подтверждена во многих клинических исследованиях. Недавний метаанализ включил 9 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований применения церебролизина у 1879 пациентов с полушарным ИИ, в которых терапию начинали в течение 72 ч после начала заболевания и препарат вводили в дозе 30—50 мл не менее 1 нед (10—21 сут). Результаты исследований показали, что церебролизин на 60% повышает шансы на положительный исход после ИИ, улучшает раннее восстановление после инсульта и повышает вероятность лучшего восстановления.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, нейротрофическая терапия, церебролизин, восстановление.*

Информация об авторе:
Боголепова А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-6327-3546; e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Как цитировать:
Боголепова А.Н. Возможности нейротрофической терапии в раннем восстановлении после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8 вып. 2):84-89. https://doi.org/10.17116/jnevro201911908284

Possibilities of neurotrophic therapy in early recovery after stroke

© A.N. BOGOLEPOVA

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Abstract

The high prevalence and disability of patients with ischemic stroke make the further development of the rehabilitation system relevant. The implementation of neuroplasticity mechanisms is largely provided by neurotrophic factors. One of the most well-known neurotrophic drugs is cerebrolysin, the efficacy of which in patients with stroke has been confirmed in many clinical studies. A recent meta-analysis included 9 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies of using cerebrolysin in 1879 patients with hemispheric ischemic stroke, where it was administered at a dose of 30—50 ml for at least 1 week (10—21 days) and therapy was started during 72 hours after stroke. Cerebrolysin has been shown to give patients a 60% chance of better outcomes after a stroke, improves early recovery and increases the likelihood of better recovery.

Keywords: *ischemic stroke, neurotrophic therapy, cerebrolysin, recovery.*

Information about the author:
Bogolepova A.N. — https://orcid.org/0000-0002-6327-3546; e-mail: annabogolepova@yandex.ru

To cite this article:
Bogolepova AN. Possibilities of neurotrophic therapy in early recovery after stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8 vyp. 2):84-89. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911908284

Автор, ответственный за переписку: Боголепова Анна Николаевна — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Corresponding author: Bogolepova A.N. — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Церебральный инсульт занимает 2-е место среди смертельных случаев от болезней системы кровообращения в Российской Федерации. В 2015 г. в нашей стране было зарегистрировано 418 602 случая инсульта, что составило 535 случаев на 100 тыс. взрослого населения (82% — инфаркты головного мозга, 18% — кровоизлияния различного генеза) [1].

У 65% пациентов, перенесших инсульт, в резидуальном периоде сохраняются нарушения чувствительности, двигательной функции и координации [2]. У 25% больных остается незначительная инвалидность, около 40% имеют среднюю или тяжелую степень инвалидности [3].

После инсульта может возникать широкий спектр неврологических нарушений с различными латентными периодами, например гемипарез, неправильная осанка, пространственное игнорирование, афазия и спастичность, а также аффективные нарушения и когнитивный дефицит, хроническая боль и депрессия. Благодаря современным достижениям в лечении острой стадии инсульта (тромболизис и тромбэктомия) и связанным с этим снижением смертности от инсульта, возникла тенденция к увеличению доли пациентов, живущих с постинсультными нарушениями и нуждающихся в длительном уходе и реабилитации. Развитие современных высокотехнологичных методов лечения острых нарушений мозгового кровообращения приведет еще к большему росту числа таких пациентов. Следовательно, проблема реабилитации является крайне важной и социально значимой.

Двигательные нарушения являются основной причиной инвалидности у перенесших инсульт [4]. В настоящий момент внедряются различные реабилитационные стратегии с целью улучшения моторного восстановления у пациентов после инсульта, однако их эффекты ограничены, особенно для пациентов с тяжелыми нарушениями моторики. Спастичность, возникающая после инсульта в 18—38%, затрудняет выполнение повседневных действий, участие в жизни общества и, следовательно, ухудшает качество жизни [5].

Огромное значение в инвалидизации имеют когнитивные нарушения. По данным литературы [6], легкие постинсультные когнитивные расстройства через 6 мес после инсульта имеются не менее чем у 80% больных. По нашим данным [7], в остром периоде инсульта когнитивные нарушения отмечаются у 95% больных, а в раннем восстановительном — у 80%.

Сохраняющиеся у больного постинсультные нарушения оказывают значимое влияние на все стороны его жизни. Так, 5-летнее проспективное наблюдение за больными, перенесшими инсульт, в рамках исследования Action on Secondary Prevention Interventions and Rehabilitation in Stroke (ASPIRE-S) [8] показало, что когнитивные нарушения через 6 мес после инсульта были независимо связаны с ухудшением качества жизни (B –0,595 (95% ДИ –0,943; –0,248), более низкими уровнями независимости (B –3,605 (95% ДИ –5,705; –1,505) и повышенной вероятностью появления депрессивных симптомов (ОШ 4,60 (95% ДИ (1,22; 17,40). Показано, что тяжелые расстройства общения могут быть фактором риска падений после инсульта [9].

Таким образом, комплексная программа реабилитации имеет важное значение для оптимизации результатов лечения после инсульта. Реабилитация — это процесс, в котором используются три основных принципа восстановления: адаптация, реституция и нейропластичность. На основе этих принципов существует множество разных реабилитационных подходов (как фармакологических, так и нефармакологических). Недавние исследования не продемонстрировали явного преимущества, связанного с очень ранним началом реабилитационной терапии после инсульта, с точки зрения эффективности. Однако все больше фактов свидетельствует о том, что безопасно начинать занятия в первые 24—48 ч после инсульта [10].

Темпы течения восстановительных процессов отличаются в различные временные промежутки. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что существует период повышенной пластичности, когда пациент является более отзывчивым к лечению (так называемое «критическое окно» для восстановления). Таким «критическим окном» усиленной нейропластичности являются первые 3—6 мес после развития инсульта. Состояние повышенной пластичности тесно взаимодействует с сенсомоторной системой и в первую очередь способствует восстановлению двигательной функции [11]. Систематический обзор 14 исследований выявил, что в среднем восстановление достигает плато через 15 нед после инсульта для пациентов с тяжелым гемипарезом и через 6,5 нед для пациентов с легким гемипарезом [12].

До настоящего времени вопрос временных рамок терапии остается открытым. Для решения этого вопроса в настоящее время проводится большое рандомизированное контролируемое исследование Critical Periods After Stroke Study (CPASS) [13], которое фокусируется на определении оптимального времени после инсульта для проведения интенсивной реабилитации.

Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что несмотря на плавное снижение чувствительности к лечению, критическое окно для восстановления выходит за рамки 12 мес после начала инсульта. Следовательно, имеется длительный критический период повышенной нейропластичности после инсульта, который позволяет достичь положительных результатов даже в поздние хронические стадии, и существует необходимость проведения терапии пациентам с хронической и поздней хронической стадией после инсульта [14].

В острой фазе инсульта наиболее важна нейропротекция — нейрорегенерация еще недостаточно активна. Когда начинается фаза восстановления, цель предотвращения гибели нейронов постепенно заменяется целью реорганизации нейронных систем, т.е. стимуляцией нейропластичности. Это указывает на непрерывность и связь биологических процессов нейропротекции и нейропластичности, влияющих на клинические исходы, а также свидетельствует о важности внешнего воздействия на них. Учитывая непрерывность происходящих процессов, лечение также должно быть длительным.

В последние годы новые методы терапии позволили достичь значительных успехов при ведении пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (тромболизис) в пределах 4,5 ч значительно снижает уровень летальности, зависимости от посторонней помощи через 3—6 мес, однако возможность его применения ограничена определенным временным интервалом после начала заболевания, а также другими противопоказаниями [15]. Схожая картина отмечается и при использовании тромбоэкстракции. Данные методы имеют достаточно много ограничений и могут использоваться в достаточно небольшом количестве случаев. По разным источникам [16,

17] число больных, которым подходит такое лечение, составляет менее 20%.

Это делает необходимым поиск терапевтических стратегий, направленных на патофизиологический каскад, который начинается с ишемии и в конечном итоге приводит к необратимому повреждению тканей. Одним из перспективных направлений признается использование препаратов с нейротрофическими и нейромодуляторными свойствами, которые не только снижают степень повреждения мозговой ткани, но также способствуют стимуляции собственного восстановительного потенциала нервной системы.

Нейротрофические факторы представляют собой сигнальные молекулы, активность которых реализуется через различные пути, они принимают участие в фундаментальных биологических процессах, регулирующих функции нервной системы. Нейротрофические факторы (мозговой нейротрофический фактор — BDNF; VEGF, NGF, нейрокины, нейрорегулины и др.) в комбинации с антителами регулируют во время эмбрионального развития и в здоровом растущем организме дифференциацию, функциональную способность и выживаемость специфической популяции нейронов. Во время нейронального повреждения они играют важную роль при регенерации синаптических связей (реактивный синаптогенез) и при различных процессах нейрональной пластичности. Концентрация нейротрофических факторов в ЦНС зависит при нормальных условиях преимущественно от активности нейронов и экспрессии управляющих генов [18]. Например, было показано, что физическая активность обеспечивает повышение концентрации BDNF в головном мозге, что в свою очередь способствует поддержанию когнитивных функций и настроения [19].

Роль BDNF после инсульта подчеркивалась во многих исследованиях. Его действие связано не только с индукцией антиапоптотических механизмов, уменьшающих размер поражения, но также с вторичной гибелью нейронов. Кроме того, моторное восстановление после инсульта связано с увеличением концентрации BDNF в коре головного мозга, что приводит к реорганизации коры посредством синаптогенеза, усиленного формирования и разветвления дендритов, тем самым способствуя пластичности нейронов после инсульта [20].

Одним из наиболее известных препаратов нейротрофического ряда является церебролизин — белковый гидролизат вытяжки из головного мозга свиней. Церебролизин демонстрирует характеристики, схожие с эндогенными нейротрофическими факторами. В экспериментальных исследованиях были продемонстрированы многочисленные эффекты церебролизина, которые обеспечивают более высокие темпы репаративных процессов при очаговых повреждениях головного мозга. Среди механизмов действия препарата следует отметить его влияние на антиапоптотические процессы, синаптическое ремоделирование, облегчение синаптической передачи, олигодендрогенез, нейроногенез и ангиогенез, обеспечивающих ремоделирование нейроваскулярной единицы [21].

Совсем недавно было проведено экспериментальное прямое сравнительное проспективное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [22], целью которого было изучение эффективности четырех пептидергических препаратов на основании оценки функционального исхода после инсульта и объема инфаркта на одной модели инсульта. Практически одинаковый функциональный исход наблюдался при применении физиологического раствора в качестве контроля и препаратов когнистар, церебролизат и кортексин; и напротив, при лечении препаратом церебролизин выявлялось значительное улучшение неврологического статуса по сравнению с физиологическим раствором, а также препаратами сравнения (p<0,002). Начиная с 7 сут, функциональные исходы у животных, получавших препарат церебролизин, были значительно более благоприятными, несмотря на то что достоверной разницы по объему инфаркта не было.

Результаты другого исследования [23] показали, что церебролизин усиливает нейроногенез в зубчатой извилине гиппокампа, что указывает на способность препарата стимулировать восстановительные процессы головного мозга после повреждения, особенно восстановление когнитивной дисфункции.

Церебролизин уменьшает отложения β-амилоида, апоптоз и аутофагию в ипсилатеральном таламусе после корковой ишемии, что приводит к уменьшению вторичного повреждения таламуса и лучшему функциональному восстановлению после инфаркта головного мозга [24].

Введение церебролизина после фокального ишемического инсульта уменьшает размер зоны инфаркта, что связано с более высокой выживаемостью нейронов в области периферического глиального рубца [25].

При этом очень важным является факт, что действие препарата во многом определяется его дозировкой. В частности, в эксперименте [26] было доказано дозозависимое влияние церебролизина на объем ишемического поражения.

Еще одним, безусловно, важным фактором является временной интервал начала терапии. В том случае, когда предполагается воздействие на ишемический каскад и активацию собственных эндогенных защитных механизмов, максимально раннее введение препарата должно приводить в более значимому клиническому эффекту. В то же время в экспериментальных работах [26, 27] было продемонстрировано, что даже если введение препарата начинали и не в острейшей, а в острой фазе инсульта, т.е. через 48 ч после появления симптомов, результат по эффективности превосходил группу плацебо. Кроме того, авторы подтвердили положительное влияние препарата на размер ишемического очага.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [28], включавшем 46 пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ), которые получали 30 мл церебролизина ежедневно в течение 10 сут, было выявлено увеличение мозгового кровотока в средней мозговой артерии.

Эффективность применения церебролизина у больных, перенесших инсульт, подтверждена во многих клинических исследованиях. В 2009 г., после того как были опубликованы результаты исследования, проведенного в Азии [29], было начато большое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование (CASTA) [30] с участием 1071 пациента из 49 центров для оценки эффективности и безопасности церебролизина у перенесших острый ИИ. После лечения церебролизином (30 мл внутривенно в течение 10 сут) число пациентов с ИИ, у которых была отмечена положительная неврологическая динамика, было значительно выше, чем в группе плацебо.

Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования [31],

посвященного изучению эффективности терапии церебролизином, в котором препарат применяли в дозе 20 мл/сут в течение 10 сут в остром периоде полушарного ИИ с проведением повторного курса лечения на 6-й месяц от начала заболевания, продемонстрировали статистически значимое положительное влияние церебролизина на динамику неврологического дефицита за 12 мес наблюдения. Были достигнуты улучшение качества жизни, снижение неврологического дефицита и увеличение независимости больных в повседневной жизни. Клинико-экономические исследования эффективности и полезности затрат подтвердили фармакоэкономическую целесообразность применения препарата у пациентов с острым ИИ.

Препарат продемонстрировал положительное влияние на двигательные нарушения после инсульта в проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [32] комбинации лечения церебролизином в сочетании со стандартной программой реабилитации в подострой стадии инсульта у 70 пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями двигательной функции. Церебролизин применяли в дозе 30,0 мл/сут в течение 7 сут после начала инсульта (курс 21 сут). Пластичность двигательной системы оценивали с помощью диффузионно-тензорной МРТ (дтМРТ/трактография — DTI) и функциональной МРТ покоя (фМРТп; *англ.* rsfMRI). Сочетание стандартной реабилитационной терапии с лечением церебролизином при подостром инсульте показало дополнительное преимущество в восстановлении моторики и пластических изменений кортикоспинального тракта у пациентов с тяжелыми нарушениями моторики [32]. Было выявлено более быстрое восстановление у перенесших инсульт в группе комбинированной терапии (церебролизин + программа реабилитации) по сравнению с контрольной группой к 90-м суткам, а в подгруппе с тяжелым двигательным дефицитом была обнаружена статистическая разница между группами на каждой из точек оценки (по окончании терапии, на 60-е и 90-е сутки). При этом к 90-м суткам положительная динамика относительно исходного уровня двигательной функции верхней конечности была в 3 раза выше в группе комбинированной терапии.

Таким образом, назначение церебролизина больным, получающим курс реабилитационной терапии, является оправданным. И это одно из немногих исследований, демонстрирующее нейровизуализационное подтверждение изменений нейропластичности под воздействием медикаментозной терапии. Другим важным выводом было то, что процессы нейровосстановления/нейропластичности были усилены церебролизином даже при начале применения спустя 8 сут от начала инсульта [32].

Дальнейшее подтверждение эти результаты получили в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемое исследовании Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS) [33], в которое также было посвящено изучению эффективности церебролизина (30 мл/сут) в восстановлении после инсульта. Все пациенты участвовали в стандартизированной программе реабилитации в течение 21 сут, которая была начата в течение 72 ч после начала инсульта. При оценке на 90-е сутки было получено значительное превосходство результатов восстановления в группе церебролизина по сравнению с плацебо. Поскольку в процессе осуществления самообслуживания особую роль играет функция верхней конечности, она была оценена отдельно. Динамика изменений по тесту оценки функции руки (ARAT), который проводили на 90-е сутки и определяли непараметрическими методами, выявила значительное превосходство церебролизина по сравнению с плацебо (оценка по критерию Манна—Уитни (MW) 0,71; 95% ДИ 0,63—0,79; $p<0,0001$). Важно отметить, что статистически достоверное улучшение моторной функции руки на фоне лечения церебролизином отмечалось на 14-е сутки терапии. Более быстрое восстановление обеспечивало повышение реабилитационного потенциала пациента в целом, увеличение повседневной активности, улучшение качества жизни. Число пациентов на фоне терапии церебролизином, которые, несмотря на наличие некоторых симптомов, были способны выполнять все повседневные обязанности было в 3 раза больше, чем в контрольной группе. Положительный эффект церебролизина оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения. При этом безопасность церебролизина была сопоставима с безопасностью плацебо.

Объединенный метаанализ [34] результатов двух идентичных исследований инсульта (CARS-1 и CARS-2), оценивающих эффективность церебролизина в восстановлении моторных функций во время ранней реабилитации, не только подтвердил позитивное влияние препарата на двигательную функцию и неврологический статус у пациентов после острого ИИ, но и показал, что с точки зрения безопасности результаты были сопоставимы с плацебо, демонстрируя благоприятное соотношение пользы—риска.

Включение церебролизина в медикаментозную терапию больных, которым кроме того были назначены тренировки Lokomat и классические реабилитационные методики, улучшало результаты реабилитации. Положительная динамика состояния пациента была особенно значительной в течение первых 6 мес после инсульта [35].

Одним из дополнительных компонентов, способствующих регрессу постинсультных двигательных нарушений, была нормализация мышечного тонуса. В ретроспективном сравнительном исследовании терапии постинсультной спастичности церебролизин вводили в суточной дозе 10 мл в течение более 30 сут [36]. У пациентов, получавших церебролизин, отмечалось значительное снижение спастичности мышц верхних и нижних конечностей, достигавшее достоверности к 30-м суткам, тогда как в контрольной группе наблюдались только незначительные изменения. О похожих результатах сообщают и другие авторы [37].

Однако в условиях доказательной медицины разрозненных результатов отдельных исследований, иногда отличающихся по дизайну, для выводов об эффективности препарата недостаточно. В связи с этим был проведен метаанализ [38], целью которого стало исследование эффективности и безопасности церебролизина у пациентов с полушарным ИИ с фокусом на раннее функциональное восстановление по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) и модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale — mRS). Всего в анализ вошло 9 исследований [28, 30, 33, 39—44], которые включали 1879 пациентов обоего пола в возрастном диапазоне 18—88 лет. Проводился анализ одновременно на основе индивидуальных данных пациентов, полученных из базы исследований, и агрегированных данных, полученных из публикации или отчета об исследовании. Анализ включал рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, завершенные клинические исследования, в ко-

торых церебролизин вводили в дозе 30—50 мл/сут не менее 1 нед (10—21 сут) и терапию начинали в течение 72 ч после развития инсульта. Критерием первичного исхода в метаанализе была оценка по шкале NIHSS на 21—30-е сут. Величина эффекта (критерий MW) для оценки по NIHSS на 30-е сутки (или 21-е сутки) указывала на более высокую эффективность препарата церебролизин по сравнению с плацебо (MW=0,60; $p<0,0001$; $n=1879$). Был сделан вывод, что церебролизин на 60% повышает шанс на лучшие исходы после инсульта. Совокупное число пролеченных пациентов на 1 излеченного (NNT) для клинически значимых изменений при проведении ранней оценки (на 21/30-е сутки) по шкале NIHSS составило 7,7 (95% ДИ 5,2—15,0) («клинически значимое» изменение означало изменение 4 и более пунктов по шкале NIHSS или разрешение симптомов по критерию NINDS).

В дополнительном развернутом ранговом анализе оценки по mRS на 90-е сутки у пациентов с инсультом умеренной и тяжелой степени был получен результат (MW=0,61), свидетельствующий о статистически значимо большей эффективности препарата церебролизин (95% ДИ 0,52—0,69; $p=0,0118$; $n=314$). Таким образом, и в этом исследовании пациенты, получившие терапию церебролизином, имели 61% шанс на лучшее восстановление. Сопоставимый эффект препарата был отмечен как после курса терапии в конце острого периода ИИ, так и в восстановительном периоде через 90 сут.

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 75 (8,5%) из 885 пациентов, получавших препарат церебролизин, и у 72 (8,1%) из 895, получавших плацебо. Никаких существенных различий между группами церебролизина и плацебо в любом параметре безопасности зарегистрировано не было. Таким образом, церебролизин можно считать хорошо переносимым и сопоставимым с плацебо по количеству нежелательных явлений препаратом при наличии небольшого превосходства в отношении смертельных исходов. Риск смерти от ИИ на 19% (ОШ) или 17% (ОР) был ниже в группе церебролизина в сравнении с плацебо.

Таким образом, применение церебролизина у больных с полушарным ИИ дает пациенту более высокий шанс на выживание, улучшает раннее восстановление после инсульта и повышает вероятность более быстрого восстановления.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности. Клинические рекомендации. Под ред. Хатьковой С.Е. М.: Мед-Пресс-информ; 2017.
Focal brain damage in adults: spasticity syndrome. Clinical guidelines. Pod. red. Hat'kovoi S.E. M.: MedPress; 2017. (In Russ.).
2. Ovbiagele B, Kautz S, Feng W, Adkins DL. Poststroke outcomes. *Stroke Res Treat.* 2014;2014:828435.
Bath PMW, Lees KR. Acute stroke. *West J Med.* 2000;173(3):209-212.
https://doi.org/10.1155/2014/828435
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the american heart association. *Circulation.* 2014;129(3):399-410.
https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442015.53336.12
4. Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke. Lancet *Neurol.* 2010;9:1228-1232.
5. Schinwelsk M, Sławek J. Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review. *Neurol Neurochir.* 2010;44:404-411.
https://doi.org/10.1016/S0028-3843(14)60300-5
6. Barbay M, Taillia H, Nédélec-Ciceri C, Bompaire F, Bonnin C, Varvat J, Grangette F, Diouf M, Wiener E, Mas JL, Roussel M, Godefroy O; GRECOG-VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke.* 2018;49(5):1141-1147.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018889
7. Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Динамика постинсультного когнитивного дефицита и основные факторы, которые на нее влияют. *Фарматека. Неврология.* 2018;5(358):46-52.
Kovalenko EA, Bogolepova AN. Dynamics of post-stroke cognitive deficit and the main factors that affect it. *Pharmateca. Neurology.* 2018;5(358):46-52. (In Russ.).
8. Rohde D, Gaynor E, Large M, Mellon L, Hall P, Brewer L, Bennett K, Williams D, Dolan E, Callaly E, Hickey A. The Impact of Cognitive Impairment on Poststroke Outcomes: A 5-Year Follow-Up. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2019:891988719853044. Epub ahead of print.
https://doi.org/10.1177/0891988719853044
9. Sullivan R, Harding K. Do patients with severe poststroke communication difficulties have a higher incidence of falls during inpatient rehabilitation? A retrospective cohort study. *Top Stroke Rehabil.* 2019;26(4):288-293.
https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1591689
10. Belagaje SR. Stroke Rehabilitation. *Continuum (Minneap Minn).* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):238-253.
https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000423
11. Zeiler SR, Hubbard R, Gibson EM, Zheng T, Ng K, O'Brien R, Krakauer JW. Paradoxical motor recovery from a first stroke after induction of a second stroke: reopening a postischemic sensitive period. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30:794-800.
https://doi.org/10.1177/1545968315624783
12. Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, Zwarts MJ. Motor recovery after stroke: a systematic review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:1629-1637.
https://doi.org/10.1053/apmr.2002.35473
13. Dromerick AW, Edwardson MA, Edwards DF, Giannetti ML, Barth J, Brady KP, Chan E, Tan MT, Tamboli I, Chia R, Orquiza M, Padilla RM, Cheema AK, Mapstone ME, Fiandaca MS, Federoff HJ, Newport EL. Critical periods after stroke study: translating animal stroke recovery experiments into a clinical trial. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:231.
https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00231
14. Ballester BR, Maier M, Duff A, Cameirão M, Bermúdez S, Duarte E, Cuxart A, Rodríguez S, San Segundo Mozo RM, Verschure PFMJ. A critical time window for recovery extends beyond one-year post-stroke. *J Neurophysiol.* 2019;122(1):350-357.
https://doi.org/10.1152/jn.00762.2018
15. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke, update August 2014. *Stroke.* 2014;45:222-225.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007024
16. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, Schwamm LH; GWTG-Stroke Steering Committee and Investigators. The «golden hour» and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke.* 2010;41:1431-1439.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.583815

17. Zahuranec DB, Majersik JJ. Percentage of acute stroke patients eligible for endovascular treatment. *Neurology.* 2012;79(13 suppl 1):22-25. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826957cf

18. *Неврология.* Национальное руководство. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
Neurology. National leadership. Edited by Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).

19. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Lanctôt KL. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur J Neurosci.* 2017;46(1):1635-1646. https://doi.org/10.1111/ejn.13603

20. Alcantara CC, García-Salazar LF, Silva-Couto MA, Santos GL, Reisman DS, Russo TL. Post-stroke BDNF Concentration Changes Following Physical Exercise: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2018;28;9:637. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00637

21. Hartbauer M, Hutter-Paier B, Windisch M. Effects of Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons. *J Neural Transm* (Vienna, Austria: 1996). 2001;108(5):581-592.

22. Zhang L, Chopp M, Wang C, Zhang Y, Lu M, Zhang T, Zhang ZG. Prospective, double blinded, comparative assessment of the pharmacological activity of Cerebrolysin and distinct peptide preparations for the treatment of embolic stroke. *J Neurol Sci.* 2019;398:22-26. https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.017

23. Tatebayashi Y. The dentate gyrus neurogenesis: a common therapeutic target for Alzheimer disease and senile depression? *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2003;105:398-404.

24. Xing S, Zhang J, Dang C, Liu G, Zhang Y, Li J, Fan Y, Pei Z, Zeng J. Cerebrolysin reduces amyloid-β deposits, apoptosis and autophagy in the thalamus and improves functional recovery after cortical infarction. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):104-111. https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.028

25. Catalin B, Rogoveanu OC, Pirici I, Balseanu TA, Stan A, Tudorica V, Balea M, Mindrila I, Albu CV, Mohamed G, Pirici D, Muresanu DF. Cerebrolysin and Aquaporin 4 Inhibition Improve Pathological and Motor Recovery after Ischemic Stroke. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018;17(4):299-308. https://doi.org/10.2174/1871527317666180425124340

26. Hanson LR, Liu XF, Ross TM, Doppler E, Zimmermann-Meinzingen S, Moessler H, Frey WH. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. *Am J Neuroprotec Neuroregen.* 2009;1(1):60-66. https://doi.org/10.1166/ajnn.2009.1010

27. Zhang L, Chopp M, Lu M, Zhang T, Winter S, Doppler E, Meier D, Chao L, Eapen A, Pabla P, Gang Zhang Z. Cerebrolysin dose-dependently improves neurological outcome in rats after acute stroke: A prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study. *International Journal of Stroke.* 2016;11(3):347-55. https://doi.org/10.1177/1747493015625645

28. Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2299-2306. https://doi.org/10.2147/NDT.S75304. eCollection 2014

29. Hong Z, Moessler H, Bornstein N, Brainin M, Heiss WD; CASTA Investigators: A double blind, placebo controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke in Asia — CASTA. *Int J Stroke.* 2009;4:406-412.

30. Heiss WD, 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. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.628537

31. Чуканова Е.И., Гусев Е.И., Белоусов Д.Ю., Репьев А.П., Белоусов Ю.Б. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином. *Качественная клиническая практика.* 2011;3:14-37.
Chukanova EI, Gusev EI, Belousov DYu, Repyev AP, Belousov YuB. Results of multicenter randomized controlled clinical-economic study of therapy of acute ischemic stroke with Cerebrolysin. *Good Clinical Practice.* 2011;3:14-37.(In Russ.).

32. Chang WH, Park CH, Kim DY, Shin YI, Ko MH, Lee A, Jang SY, Kim YH. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol.* 2016;16:31. https://doi.org/10.1186/s12883-016-0553-z

33. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke.* 2016;47(1):151-159. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416

34. Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hoemberg V, Rahlfs VW, Bajenaru O, Popescu BO, Doppler E, Winter S, Moessler H, Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1761-1769. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3037-z

35. Uivarosan D, Tit DM, Iovan C, Nistor-Cseppento DC, Endres L, Lazar L, Sava C, Sabau AM, Buhas C, Moleriu LC, Bungau S, Aleya L. Effects of combining modern recovery techniques with neurotrophic medication and standard treatment in stroke patients. *Sci Total Environ.* 2019;679:80-87. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.05.070

36. Martinez RM. Efficacy of Cerebrolysin in the reduction of spasticity during stroke rehabilitation. *J Med Life.* 2017;10(3):161-166.

37. Chemer N, Bilanovskyi V. Cerebrolysin as a New Treatment Option for Post-Stroke Spasticity: Patient and Physician Perspectives. *Neurol Ther.* 2019;8(1):25-27. https://doi.org/10.1007/s40120-019-0128-1

38. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hömberg V, Rahlfs VW, Bajenaru O, Popescu BO, Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2018;39(4):629-640. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0

39. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В., Шамалов Н.А., Тихонова И.В., Смычков А.С. Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина в лечении острого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск).* 2004;104(11):51-55.
Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Gubskiĭ LV, Shamalov NA, Tikhonova IV, Smychkov AS. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2004;104(suppl 11):51-55. (In Russ.).

40. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Буренчев Д.В., Кичук И.В., Творогова Т.В., Боцина А.Ю., Смычков А.С., Кербиков О.Б., Месслер Г., Новак Ф., Скворцова В.И., Одинак М.М., Вознюк И.А., Румянцева С.А., Клочева Е.Г., Новикова Л.Б., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Влияние церебролизина в дозе 50 мл на морфометрическую картину очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск).* 2010;110(12-2):34-37.
Shamalov NA, Stakhovskaya LV, Burenchev DV, Kichuk IV, Tvorogova TV, Botsina AYu, Smichkov AS, Kerbikov OB, Messler G, Novak F, Skvortsova VI, Odinak MM, Voznyuk IA, Rumyantseva SA, Klocheva EG, Novikova LB, Janiszewski SN, Golokhvastov SJ, Tzigan NV. The effect of cerebrolysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;110(12 Pt 2):34-37. (In Russ.).

41. Guekht A, Heiss D, Gusev E, Vester J, Doppler E, Muresanu D. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS 2): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical study. *J Neurol Sci.* 2015;357:e103. https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.336

42. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke.* 2013;8(2):95-104. https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x

43. Gharagozli K, Harandi AA, Houshmand S, Akbari N, Muresanu DF, Vester J, Winter S, Moessler H. Efficacy and safety of Cerebrolysin treatment in early recovery after acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter clinical trial. *J Med Life.* 2011;10(3):153-160.

44. Xue LX, Zhang T, Zhao YW, Geng Z, Chen JJ, Chen H. Efficacy and safety comparison of DL-3-n-butylphthalide and Cerebrolysin: effects on neurological and behavioral outcomes in acute ischemic stroke. *Exp Ther Med.* 2016;11(5):2015-2020. https://doi.org/10.3892/etm.2016.3139

Поступила 05.08.19
Received 05.08.19
Принята к печати 19.08.19
Accepted 19.08.19