

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕПАРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ «COMPLEX REPAIR IN ISHEMIC STROKE-ARM»

А.А. Белкин<sup>1,2</sup>, А.М. Алашеев<sup>1</sup>, Е.В. Праздничкова<sup>1</sup>, Д.Г. Поздняков<sup>2</sup>, А.И. Соболев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ООО «Клиника института мозга», г. Березовский, Свердловская область, Россия

### PHARMACOLOGICAL NEUROMODULATION IN COMPLEX REPARATIVE THERAPY OF ISCHEMIC STROKE: "COMPLEX REPAIR IN ISHEMIC STROKE-ARM" TRIAL

A.A. Belkin<sup>1, 2</sup>, A.M. Alasheev<sup>1</sup>, E.V. Prazdnichkova<sup>1</sup>, D.G. Pozdnyakov<sup>2</sup>, A.I. Sobolev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> ООО "Clinic of the Brain Institute", Berezovsky, Sverdlovsk Region, Russia

**Обоснование.** В пилотном исследовании методом навигационной стимуляции мозга (NBS) обнаружен эффект Церебролизина на моторный центр парализованных конечностей в виде изменений порога возбуждения нейронов в зоне интереса на магнитную стимуляцию и увеличения площади коры, реагирующей на стимуляцию. Приведенные факты стали основанием планирования нового исследования с применением Церебролизина в качестве потенциального модулятора нейрорепарации. **Цель исследования.** Оценка влияния препарата Церебролизин® в сочетании со стандартной терапией на динамику восстановления пареза верхней конечности пациентов с острым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии. **Методы.** Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата Церебролизин® при остром ишемическом инсульте. В исследование планируется включить 30 пациентов по 15 в группы лечения и контроля. Пациенты рандомизируются в одну из групп: стандартной терапии в сочетании с применением инфузий Церебролизина либо стандартной терапии в сочетании с применением инфузий плацебо по предусмотренной протоколом схеме. Схема предусматривает два курса терапии: 50 мл Церебролизина, разведенных в 50 мл физ. р-ра, по одной инфузии Церебролизина/плацебо (100 мл физ. р-ра) в сутки в течение 10 дней, затем 7-дневный перерыв, затем повторный курс ежедневных инфузий Церебролизина/плацебо в течение 10 дней. Каждый пациент участвует в исследовании в течение 176–190 дней. Первичная конечная точка: динамика оценки функции кисти по результатам теста для руки Френчай. **Заключение.** Дизайн исследования открывает новое направление в изучении модулирующих свойств фармакологических средств в структуре терапии острой церебральной недостаточности от ранних часов до позднего восстановительного периода.

**Ключевые слова:** Церебролизин, навигационная транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга, нейрорепарация

**Background.** In a pilot study using the method of navigated brain stimulation (NBS), the effect of Cerebrolysin on the motor center of paralytic limbs in the form of changes in the neuron excitation threshold in the area of interest in response to magnetic stimulation and an increase in the area of the cortex responsive to stimulation were found. These facts became the basis for planning a new study using Cerebrolysin as a potential modulator of neurorestoration. **Objective.** Evaluation of the effect of Cerebrolysin® in combination with standard therapy on the dynamics of paresis of the upper limb in patients with acute ischemic stroke in the middle cerebral artery territory. **Methods.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Cerebrolysin® in acute ischemic stroke. It is planned to enroll 30 patients in study: 15 in the treatment group and 15 in the control groups. Patients are randomized to one of the groups: standard therapy in combination with the use of Cerebrolysin infusions, or standard therapy in combination with the use of placebo infusions according to the per-protocol scheme. The scheme provides two courses of therapy: Cerebrolysin 50 ml diluted in saline 50 ml, one infusion of Cerebrolysin/placebo (saline 100 ml) per day for 10 days, then a 7-day gap, then a second course of daily Cerebrolysin/placebo infusions for 10 days. Each patient participates in the study for 176–190 days. Primary end point: the dynamics of the hand function according to the results of the Frenchay Arm Test. **Conclusion.** The study design opens up a new direction in the evaluation of the modulating properties of pharmacological agents in the structure of therapy for acute cerebral insufficiency from onset to late recovery period.

**Key words:** Cerebrolysin, navigated transcranial magnetic stimulation of the brain, neurorestoration

### Введение

Ишемический инсульт – вторая по частоте причина смертности и инвалидизации во всем мире, главное – занимает первое место по инвалидизации. Инсульт – преобладающая причина

инвалидизации (3,2 на 1000 населения). Наиболее частыми последствиями инсульта являются двигательные расстройства в виде параличей и парезов, чаще всего односторонних гемипарезов различной степени выраженности [1, 2].

В основе восстановления после инсульта лежат три основных процесса: изменения в очаге острого повреждения, нейропластичность и поведенческая компенсация [3]. Изменения в самом очаге состоят в разрешении

отека ткани, воспалительного процесса, рассасывании некротизированных масс. Поведенческая компенсация подразумевает формирование когнитивной стратегии по максимальной компенсации дефицитарного состояния. Чрезвычайно важным механизмом восстановления нарушенных функций является постинсультная нейропластичность: совокупность различных процессов ремоделирования синаптических связей, направленных на оптимизацию функционирования нейрональных сетей. За счет нейропластичности, формирования новых синапсов, изменения активности тормозных нейронов, а также нейрогенеза функцию поврежденных участков коры головного мозга могут брать на себя рядом расположенные участки, а порой даже клетки противоположного полушария головного мозга. Реабилитационные программы и лекарственная терапия в подостром и восстановительном периодах инсульта направлены в первую очередь на стимуляцию процессов нейропластичности. Это направление терапии называют нейромодуляцией, т.е. воздействием, способствующим более полной и ранней реализации генетически предопределенного потенциала нейропластичности. Оно включает разные реабилитационные практики: кинезиотерапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, лечение спастичности и применение фармакологических агентов с целью восполнения медиаторного дефицита или активации процессов нейрорепарации [4].

Низкомолекулярные пептиды свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее действие на центральную нервную систему (ЦНС), что определяет высокую эффективность и выраженную направленность действия при условии их очень малой концентрации в организме. Одним из наиболее известных препаратов нейротрофического ряда является Церебролизин – пептидный гидролизат вытяжки из головного мозга свиней [5].

В доклинических исследованиях показано, что Церебролизин стимулирует процессы нейропластичности

путем усиления нейрогенеза, олигодендрогенеза и аксонального ремоделирования в перинфарктной области за счет эффекта акустического сигнала (hedgehog effect) [6–8]. Таким образом, одним из механизмов, обеспечивающих улучшение исходов инсульта у человека при лечении Церебролизин, может являться стимуляция нейропластичности [9].

Это предположение изучено в клиническом исследовании CARS [10]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании зарегистрирован статистически значимый положительный эффект Церебролизина в отношении восстановления двигательной функции верхних конечностей (шкала ARAT), способности к ходьбе (шкала GV), неврологических функций (шкала NIHSS), уровня повседневной активности (индекс Бартеля, модифицированная шкала Рэнкина), степени нарушения речи (шкала GKS), уровня депрессии (шкала GDS). В целом отмечено, что Церебролизин оказывает положительный эффект на функциональное состояние и общий исход во время ранней реабилитации пациентов после инсульта.

В ранее проведенном нами пилотном исследовании 3С (Stimulation for evaluation of the neuroprotective drug efficiency in patients after ischemic stroke) NCT01388738 (в печати) методом навигационной стимуляции мозга (NBS) [11] был обнаружен эффект Церебролизина на моторный центр парализованных конечностей в виде изменений порога возбуждения нейронов в зоне интереса на магнитную стимуляцию и увеличения площади коры, реагирующей на стимуляцию. Приведенные факты стали основанием для планирования нового исследования с применением Церебролизина в качестве потенциального модулятора нейрорепарации.

**Цель исследования:** оценка влияния препарата Церебролизин® в сочетании со стандартной терапией на динамику восстановления пареза верхней конечности у пациентов с острым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии. Эффективность будет оцениваться путем анализа

динамики функционального состояния нервной системы с помощью специальных шкал и опросников, а также по данным морфометрии очага поражения (МРТ) и изучения процессов нейропластичности (с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга).

#### Задачи исследования:

- определить и сравнить степень восстановления функции кисти по результатам теста для руки Френчай (Frenchay Arm Test) в группе применения препарата Церебролизин® в сочетании со стандартной терапией и в контрольной группе;
- определить и сравнить динамику топологии двигательных центров кистей в коре обоих полушарий, порога моторного ответа, амплитуды и латентности вызванных моторных ответов по результатам навигационной транскраниальной стимуляции головного мозга (NBS) обоих полушарий с расположением активного электрода электромиографа (ЭМГ) на *m. abductor pollicis brevis*, *m. adductor pollicis* и *m. flexor pollicis brevis* в группе применения препарата Церебролизин® в сочетании со стандартной терапией и в контрольной группе.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата Церебролизин® при остром ишемическом инсульте. Наименование исследования: «Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния препарата Церебролизин® («ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ», Австрия) на уровень пареза верхней конечности при использовании в комплексной терапии острого ишемического инсульта». COMRIS-ARM «COMplex Repair in Ischemic Stroke-Arm» (NCT02581371).

После прохождения процедур скрининга, включая магниторезонансную томографию (МРТ) головного мозга, и подтверждения соответствия кри-

териям для участия в исследовании, пациент методом конвертов рандомизируется в одну из групп: стандартной терапии в сочетании с применением инфузий Церебролизина по предусмотренной протоколом схеме, либо стандартной терапии в сочетании с применением инфузий плацебо (натрия хлорид 0,9%) по предусмотренной протоколом схеме.

На скрининге (визит 0), а также после первого курса терапии (визит 2), перед вторым курсом (визит 3), после второго курса (визит 4) и на завершающем визите (через  $180 \pm 7$  дней, визит 5) проводится клиническое обследование, включая использование шкалы NIHSS, модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел, теста для руки Френчай (выполнение теста для руки Френчай во всех точках будет записываться на видео для последующей оценки одним заслепленным исследователем). Также в запланированные дни будут проводиться лабораторные исследования. Перед вторым курсом терапии, после второго курса терапии, а также спустя полгода

(на визите 5) будет проводиться навигационная транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга (NBS eXimia Nexstim) с использованием выполненной на скрининге МРТ для построения 3D-индивидуальной модели головного мозга. Также МРТ головного мозга для оценки динамики размеров инфаркта мозга будет выполнена на завершающем визите (через полгода, визит 5).

Ни пациент, ни лечащий врач не будут знать, в какую группу распределен пациент. Оценка видеозаписей теста для руки Френчай, так же как определение объема поражения по данным МРТ, будет осуществляться заслепленными исследователями.

После выписки из клинического центра № 2 и до выполнения процедур заключительного визита обследование пациента в рамках настоящего исследования не планируется (в это время, а также после завершения участия в исследовании пациент будет наблюдаться лечащим врачом и получать помощь по стандартам, принятым в Российской Федерации, амбулаторно).

### Критерии соответствия

Критерии включения:

1. Наличие подписанного пациентом информированного согласия.
2. Мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет включительно.
3. Подтвержденный (клинически и по данным МРТ головного мозга) диагноз острого ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии.
4. Тяжесть инсульта от 5 до 24 баллов по шкале NIHSS.
5. Гемипарез с преимущественным поражением верхней конечности (не более 2 баллов при оценке функции пораженной кисти с помощью теста для руки Френчай и не более 2 баллов при оценке пораженной нижней конечности по 6-му пункту шкалы NIHSS).
6. Время от начала заболевания до предполагаемого времени введения препарата не более 72 часов.
7. Готовность пациентов обоего пола и их половых партнеров с сохраненной репродуктивной функцией использовать надежные методы кон-

## Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ

ЧМТ

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

### ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

Месяц назад Павел Иванович заметил ухудшение памяти, внимания, легкую слабость в руке и ноге  
**Сегодня он выиграл партию в шахматы**

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ
- Улучшает познавательные функции при сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройствах
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции



**Quality from Austria.**  
Trusted partner for over 2 million patients.

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтеррах, Австрия. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению: <http://gfs.rosminzdrav.ru/instrimg.aspx?idReg=8596&t=gfsView>. При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании.

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)  
Представительство компании:  
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1  
Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15  
E-mail: info.ru@everpharma.com  
[www.everpharma.com](http://www.everpharma.com)

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CEREU/S\2018\04\334  
Реклама

трацепции начиная с момента включения в исследование и до завершения участия в данном клиническом исследовании.

Критерии не включения:

1. Возраст моложе 45 или старше 75 лет.
2. Известная непереносимость (в т.ч. аллергические реакции) Церебролизина, вспомогательных компонентов исследуемого препарата.
3. Тромболитическая терапия.
4. Признаки геморрагического инсульта.
5. Нарушение сознания ( $\geq 2$  баллов при оценке по 1а-пункту NIHSS).
6. Наличие признаков, позволяющих прогнозировать разрешение неврологической симптоматики в течение 24 часов от появления первых симптомов.
7. Инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе.
8. Балл по модифицированной шкале Рэнкина до инсульта более 0.
9. Сопутствующая терапия нейропротекторными или ноотропными препаратами.
10. Впервые возникшие судороги или эпилепсия.
11. Планируемая каротидная эндартерэктомия или иная операция для вторичной профилактики инсульта.
12. Неврологические заболевания или патология нервно-мышечного аппарата, или любое другое заболевание, которое может влиять на трактовку результатов исследования.
13. Системная терапия биологическими препаратами, включая интерферон, его индукторы и/или цитокины/антицитокины (например, анти-ФНО- $\alpha$ , анти-CD4, интерлейкин-10, интерлейкин-1 и др.) в течение месяца до скрининга.
14. Тяжелые сопутствующие заболевания, в т.ч. онкологические, которые, по мнению исследователя, могут влиять на оцениваемые параметры.
15. Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление  $\geq 220$  мм рт.ст. и/или диастолическое давление  $\geq 120$  мм рт.ст. при повторных измерениях на визите скрининга).

16. Неконтролируемая стенокардия, застойная сердечная недостаточность или тяжелая аритмия.

17. Наличие хронической инфекции (гепатит В, С или вирус иммунодефицита человека) в активной форме.

18. Выраженное нарушение функции почек или печени (уровень общего билирубина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы [ВГН], уровень креатинина сыворотки не более чем в 2,5 раза выше ВГН, уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы не более чем в 2,5 раза выше ВГН).

19. Заболевания системы кровотока.

20. Психические заболевания, тяжелые депрессивные состояния или суицидальные попытки в анамнезе.

21. Указание в анамнезе на наркоманию, алкоголизм и злоупотребление лекарственными препаратами.

22. Противопоказания к проведению МРТ: металлические тела, осколки, ферромагнитные импланты (кардиостимуляторы, автоматические дозаторы лекарственных средств, имплантированные инсулиновые помпы, искусственный задний проход с магнитным затвором, искусственные клапаны сердца с металлическими элементами), стальные импланты (зажимы/клипсы на сосудах, искусственные суставы, аппараты металлоостеосинтеза), слуховые аппараты.

23. Участие в любом другом клиническом исследовании в течение 30 дней до скрининга или одновременное участие в других клинических исследованиях.

24. Беременность, кормление грудью или планируемая беременность.

25. Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом, отказывающиеся применять эффективные методы контрацепции на протяжении всего исследования.

26. Прогнозируемая продолжительность жизни менее 1 года.

27. Любые заболевания или обстоятельства, которые, по мнению исследователя,

могут помешать субъекту участвовать в исследовании или в связи с которыми участие в исследовании может представлять опасность для субъекта.

Критерии исключения (исследователь должен досрочно исключить пациента из исследования в следующих случаях):

1. Отказ субъекта от дальнейшего участия в исследовании без объявления причин.

2. Несоблюдение субъектом правил участия в исследовании.

3. Причины, возникшие в ходе исследования и угрожающие безопасности субъекта, в т.ч. связанные с приемом исследуемого препарата нежелательные явления.

4. Субъекты, у которых во время исследования наступила беременность.

5. Применение пациентом в период исследования любых дополнительных нейропротекторных, а также ноотропных препаратов, препаратов группы корректоров нарушений мозгового кровообращения.

6. Иные причины, возникшие в ходе исследования и препятствующие проведению исследования согласно протоколу.

7. Повторный инсульт в течение исследования.

8. Субъекты, потерянные для наблюдения, также относятся к преждевременно выбывшим из исследования.

#### Условия проведения

Первый этап исследования (в т.ч. первый курс терапии) проводится в клиническом центре № 1 (Свердловская областная клиническая больница № 1 [СОКБ № 1], Екатеринбург), второй этап исследования (в т.ч. NBS и второй курс терапии) проводится в клиническом центре № 2 (Клинический институт мозга [КИМ], Екатеринбург), куда больной переводится для продолжения лечения на этапе реабилитации.

#### Продолжительность исследования

Каждый пациент участвует в исследовании в течение 176–190 дней (приблизительно полгода). Предполагаемая продолжительность всего исследования – 2 года.

**Описание медицинского вмешательства**

Схема предусматривает два курса терапии: 50 мл Церебролизина, разведенных в 50 мл физ. р-ра, по одной инфузии Церебролизина/плацебо (100 мл физ. р-ра) в сутки в течение 10 дней, затем 7-дневный перерыв, затем повторный курс ежедневных инфузий Церебролизина/плацебо в течение 10 дней.

Участники обеих групп могут получать любые назначенные врачом лекарственные средства, необходимые для лечения основного (ишемический инсульт) и сопутствующих заболеваний/контрацепции, за исключением препаратов, которые, по мнению исследователя, могут затруднять интерпретацию полученных в ходе исследования данных.

Во время настоящего исследования запрещен прием любых дополнительных нейропротекторных, а также ноотропных препаратов, препаратов группы корректоров нарушений мозгового кровообращения, антидепрессантов, транквилизаторов, нейролептиков, седативных препаратов или стимуляторов ЦНС.

**Основной исход исследования**

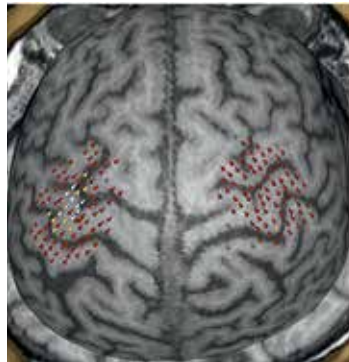
Первичная конечная точка: динамика оценки функции кисти по результатам теста для руки Френчай (Frenchay Arm Test) – сравнение данных на визитах 5 и 0.

**Дополнительные исходы исследования**

Вторичные конечные точки:

- динамика оценки функции кисти по результатам теста для руки Френчай (сравнение данных на визитах 2–4 с данными на визите 0);
- динамика изменения баллов по шкале

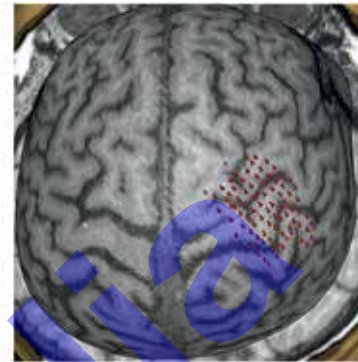
Рис. NBS топограмма пациентки БЗГ 09.03.1941 (источник: Белкин А.А., Поздняков Д.Г., 2015)



Отмечается сохранение типичного моторного представительства мышц левой руки (пораженного правого полушария) поля 4 и 6 по Бродману. По сравнению со здоровым полушарием в пораженном отмечаются:

- низкая амплитуда ВМО (109 мкВ)
- увеличение латентности коркового ВМО (25,0 мс)
- высокий порог возбудителя коры головного мозга (моторный порог 56% от мощности аппарата, для сравнения в здоровом полушарии моторный порог составил 40%).

Красные точки – ВМО с амплитудой от 50 до 500 мкВ  
Желтые точки от 500 до 1000 мкВ  
Белые – выше 1000 мкВ.



При повторном исследовании через 10 дней после первого исследования отмечается некоторое увеличение площади моторного поля (по количеству моторных точек) правого полушария с улучшением амплитудно-временных характеристик коркового ВМО:

- увеличение амплитуды ВМО (165 мкВ)
- укорочение латентности коркового ВМО (22,3 мс)
- снижение моторного порога возбуждения коры головного мозга (моторный порог снизился от 56% до 50%)

NIHSS (сравнение данных на визитах 2–4 и 5 с данными на визите 0);

- динамика изменения баллов по модифицированной шкале Рэнкина (сравнение данных на визитах 2– 4 и 5 с данными на визите 0);
- динамика изменения индекса Бартел (сравнение данных на визитах 2– 4 и 5 с данными на визите 0);
- динамика уменьшения объема инфаркта головного мозга по данным 3D-MPT;
- динамика топологии двигательных центров кистей в коре обоих полушарий по результатам NBS обоих

полушарий с расположением активного электрода ЭМГ на *m. abductor pollicis brevis*, *m. adductor pollicis* и *m. flexor pollicis brevis* (сравнение данных, полученных на визитах 4 и 5 с данными на визите 3);

- динамика порога моторного ответа по результатам NBS обоих полушарий с расположением активного электрода ЭМГ на *m. abductor pollicis brevis*, *m. adductor pollicis* и *m. flexor pollicis brevis*;
- динамика амплитуды вызванных моторных ответов по результатам NBS обоих полушарий с расположе-

Таблица Результаты исследования пациента БЗГ 09.03. 1941 г.р. в печатном виде

Показатель	Диапазон значений (баллы)	Норматив	При поступлении	При выписке
Шкала Рэнкин	0–6	0	4	3
Шкала двигательного	0–5	5	Р 2–3 Н 3–4	Р 3–4 Н 4–4
Индекс мобильности	1–15	>6	4	–
Функциональная категория ходьбы Холден	0–5	5	1	4
Шкала Френчай	0–5	5	2	5
Динамометрия	0–40 ед	40 – муж. 20 – жен.	15 ед. пр. 2,8 ед.п.	17,5 ед.пр. 5,8 ед.п.
Шкала Бартела	0–20	20	12	16

нием активного электрода ЭМГ на *m. abductor pollicis brevis*, *m. adductor pollicis* и *m. flexor pollicis brevis*;

- динамика латентности вызванных моторных ответов по результатам NBS обоих полушарий с расположением активного электрода ЭМГ на *m. abductor pollicis brevis*, *m. adductor pollicis* и *m. flexor pollicis brevis*.

#### Анализ в подгруппах

Не планируется.

#### Методы регистрации исходов

Исследование будет выполняться с использованием системы транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга NBS eXimia Nextim (Nextim Ltd., Хельсинки, Финляндия). Алгоритм работы навигационных систем для неинвазивной стимуляции включает:

1. Проведение МРТ головного мозга пациента в режиме T1.
2. Построение 3D-индивидуальной модели головного мозга пациента (NBS eXimia Nextim) на основе проведенной МРТ.
3. Соотнесение анатомических образований с ориентирами на МРТ (наиболее доступные – козелок уха и переносица).
4. Проведение транскраниальной магнитной стимуляции с привязкой магнитного поля к конкретным МРТ-образованиям мозга пациента.
5. Регистрация вызванных моторных ответов (электромиография, ЭМГ) и определение их порога.

С целью картирования областей, отвечающих за сокращение *m. abductor pollicis brevis*, *m. adductor pollicis* и *m. flexor pollicis brevis*, стимуляции подлежат первичная моторная кора (M1 – вдоль постцентральной извилины непосредственно кпереди от центральной борозды), соматосенсорная кора (S1 – вдоль постцентральной извилины, непосредственно кзади от центральной борозды), премоторная кора и дополнительная моторная кора, чтобы определить области, ответственные за сокращение указанных мышц. За корковое моторное представительство мышцы принимается зона, наименьшая стимуляция которой дает максимальный

вызванный моторный ответ. В этой зоне находят оптимальную ориентацию койла путем его вращения ( $\pm 45^\circ$ ,  $\pm 90^\circ$ ,  $\pm 135^\circ$  и  $180^\circ$ ) и регистрации времени моторного ответа (ВМО) при стимуляции в каждой позиции. Ориентация койла, при которой регистрируется максимальный вызванный моторный ответ, используется для определения порога возбуждения покоя.

Порог возбуждения покоя (ПВП) находится по методике, предложенной Awiszus. Стимуляцию начинают с напряженности электрического поля 80–100 В/м. Подается 10 стимулов с интервалом в 5 секунд, после каждого из которых регистрируются ВМО. Учитываются ВМО амплитудой более 50 мкВ. Если их более 4, напряженность электрического поля уменьшают на 1%, если менее 4 – увеличивают на 1% и вновь проводят регистрацию ВМО на 10 импульсов с интервалом в 5 секунд. За ПВП принимается сила стимула в % от выходной мощности стимулятора (и соответствующая ей напряженность электрического поля), при которой в ответ на 10 стимулов регистрируется 4 ВМО амплитудой более 50 мкВ.

После определения ПВП для каждой мышцы точно определяется локализация зоны коркового моторного представительства данной мышцы, продолжая NBS с шагом койла в 2 мм и выполняя в каждой точке стимуляцию с силой, на 20% превышающей ПВП (120% ПВП). Если стимуляция силой в 200% ПВП не приводит к ВМО, констатируется отсутствие ответа. Исследование выполняется со стимуляцией последовательно обоих полушарий (очередность стимуляции не принципиальна). Исследование всех пациентов проводит один и тот же специалист для исключения погрешностей, связанных с разной методикой проведения и интерпретацией результатов разными исследователями.

#### Представление результатов исследования

Данные всех визитов заносятся в формализованную индивидуальную регистрационную карту. Используемые метрики балльных

шкал и графический протокол NBS топографии архивируются в электронном и печатном видах (см. таблицу и рисунок).

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования утвержден решением этического № 36 Комитета областной клинической больницы № 1 от 12.04.2014.

#### Статистический анализ

В исследование планируется включить 30 пациентов, по 15 в группу лечения и в группу контроля. Исследование является пилотным, формальный расчет размера выборки не проводился.

В ходе исследования проверяется односторонняя гипотеза о большей эффективности терапии в опытной группе лечения исследуемым препаратом по сравнению с плацебо-контролем. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Для описания количественных переменных, распределенных по нормальному закону, запланировано использование следующих характеристик: среднее значение, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал. Описание количественных данных, распределенных по закону отличного от нормального, предполагается в виде медианы и квартилей. Для описания качественных переменных запланировано использование частот, процентов и долей.

На этапе планирования исследования определена возможность использования ряда статистических методов, применимость которых будет оценена после завершения сбора данных, поскольку заранее не известны характер распределения данных, однородность выборки и др. Для нормально распределенных данных планируется использовать следующие критерии: двухвыборочный критерий Стьюдента, критерий Уэлча, дисперсионный анализ. Для данных, законы распределения которых отличны от нормального, планируется использовать следующие критерии: критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела–Уоллисса. Проверка нормальности данных осуществляется с

помощью критерия Шапиро–Уилка. Однородность данных планируется проверять с использованием критерия Фридмана.

Обработка категориальных данных будет проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, точного критерия Фишера, критерия равенства частот, критерия Пирсона. Для описания категориальных данных запланировано использование процентов или долей. Анализ линейной взаимосвязи между переменными будет проводиться с помощью корреляционного анализа по Пирсону (для параметрических данных) и Спирмену (для непараметрических данных). Статистическая обработка полученных

результатов будет выполнена с помощью пакета прикладных программ Stata 13 и/или R.

### Заключение

Дизайн исследования COMRIS открывает новое направление в изучении модулирующих свойств фармакологических средств в структуре терапии острой церебральной недостаточности от ранних часов до позднего восстановительного периода. Планируемое исследование позволит уточнить способность Церебролизина как одного из наиболее активного используемого в нейрореабилитации препарата, оказывать усиливающее воздействие на репаративные

процессы восстановления функций моторных центров парализованных конечностей после в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в структуре комплексной реабилитации.

### Источник финансирования

Не указан.

### Financing source

Not specified.

### Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### Conflict of interests

Not declared.

## ЛИТЕРАТУРА

- Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. Stroke. *Lancet*. 2008;371:1612–23.
- Неврология. Национальное руководство / Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. М.: ГЭОТАР-медиа, 2009.
- Carmichael S.T. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist*. 2003;9(1):64–75.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009;4:78–85.
- Satou T., Itoh T., Tamai Y., Ohde H., et al. Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *J. Neural. Transm.* 2000;107(11):1253–62.
- Alcantara-Gonzalez F., Mendoza-Perez C.R., Zaragoza N., et al. Combined administration of cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice. *Synapse*. 2012;66(11):938–49.
- Masliah E., Rockenstein E. Genetically altered transgenic models of Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.* 2000;59:175–83.
- Rockenstein E., Mante M., Adame A., et al. Effects of cerebrolysin on neurogenesis in APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2007;113(3):265–75.
- Brainin M., Bornstein N. Experimental and Clinical Approaches to Recovery after Stroke. *Eur. Neurol. Rev.* 2015;10(1):65.
- Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016;47(1):151–19.
- Karhu J., Hannula H., Laine J., Ruohonen J. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation: Principles and Protocol for Mapping the Motor Cortex. *Transcranial Magnetic Stimulation Neuromethods*. 2014;89:337–59.

Поступила / Received: 16.04.2018

Принята в печать / Accepted: 15.05.2018

**Автор для связи:** А.А. Белкин — д.м.н., проф., директор ООО «Клиника института мозга», г. Березовский, Свердловская область, Россия; тел. 8 (343) 253-01-00, e-mail: belkin@neuro-ural.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

**Corresponding author:** A.A. Belkin — MD, Prof., Director of ООО «Clinic of the Brain Institute», Berezovsky, Sverdlovsk Region, Russia; tel. 8 (343) 253-01-00, e-mail: belkin@neuro-ural.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

**Для цитирования:** Белкин А.А., Алашеев А.М., Праздничкова Е.В., Поздняков Д.Г., Соболев А.И. Фармакологическая нейромодуляция в комплексной репаративной терапии при ишемическом инсульте: исследование «COMplex Repair in Ishemic Stroke-Arm». *Фарматека*. 2018;5:41–47. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.5.41-47>

**For citations:** Belkin A.A., Alashev A.M., Prazdnichkova E.V., Pozdnyakov D.G., Sobolev A.I. Pharmacological neuromodulation in complex reparative therapy of ischemic stroke: «COMplex Repair in Ishemic Stroke-Arm» trial. *Farmateka*. 2018;5:41–47. (in Russian)

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.5.00-00>

© Коллектив авторов, 2018