

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

В течение последних десятилетий проблема острого ишемического инсульта приобретает все большую значимость в связи с широкой распространенностью цереброваскулярной патологии, высоким уровнем летальности, частым развитием инвалидности и социальной дезадаптации перенесших его больных.

Изучение различных аспектов цереброваскулярной патологии значительно активизировалось в последние годы, что привело к существенному прогрессу в области профилактики, лечения и восстановления после перенесенного инсульта, а также к снижению смертности от этого заболевания.

Стало очевидно, что инсульт можно не только предупредить, но и вылечить с полным восстановлением неврологических функций. Однако, несмотря на то, что цереброваскулярная катастрофа уже не рассматривается как приговор, остается еще очень много нерешенных вопросов. Поэтому в центре внимания большинства исследователей находятся перспективы нейропротекции как ключ к уменьшению повреждений мозговой ткани, вызванных ишемией.

17–19 мая в г. Ужгороде состоялась VI научно-практическая конференция «Карпатські читання», в рамках которой на заседании «Школа доказательной медицины. Эффективность и безопасность нейротрофической терапии в лечении инсульта» были рассмотрены вопросы совершенствования разработки методов лечения больных с данной патологией, а также представлены результаты клинических исследований нейропротекторного препарата Церебролизин.

Доклад «Эффективность и безопасность нейротрофической терапии у пациентов с острым ишемическим инсультом» представила руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» доктор медицинских наук, профессор Т.С. Мищенко.

Ежегодно в мире регистрируется около 16 млн случаев мозгового инсульта, из них 5,7 млн заканчиваются летальным исходом, что составляет 10 % в общей структуре смертности населения планеты. В настоящее время насчитывается около 62 млн человек, перенесших мозговой инсульт, и лишь 10–20 % больных возвращаются к трудовой деятельности, у 60 % отмечаются стойкие неврологические нарушения, а 25 % нуждаются в посторонней помощи. Около 70 % пациентов после острого периода инсульта имеют существенные когнитивные нарушения. Со временем у 25–30 %

перенесших острый инсульт развивается деменция. Отечественная статистика также неутешительна: в 2011 году в Украине зарегистрировано 110 753 случая инсульта, что составляет 294,6 на 100 тыс. населения. Таким образом, мозговой инсульт является одной из глобальных медико-социальных проблем, поиск путей решения которой крайне актуален.

В структуре всех инсультов ведущее место принадлежит ишемическим нарушениям мозгового кровообращения, так как они встречаются в 4–5 раз чаще, чем другие. В лечении ишемического инсульта выделяют три основные позиции: воздействие на сосуды мозга (реперфузионная, тромболитическая и антиагрегантная терапия), базисная терапия, общая для всех видов инсультов, и воздействие на нейроны. В настоящее время нейропротекция является перспективным направлением, которое может быть использовано на догоспитальном и госпитальном этапах лечения с целью восстановления значительной части ишемизированной мозговой ткани.

С 1955 по 2007 г. было проведено 119 исследований 55 препаратов с потенциальным нейропротекторным механизмом действия. В исследованиях приняли участие 23 445 пациентов с острыми инсультами различной тяжести. Но, к сожалению, среди литературных источников о клинических исследованиях нейропротекторов фраза «эффективность не продемонстрировал» была наиболее распространенной, несмотря на большое количество обнадеживающих результатов в доклинических исследованиях.

Возможно, что причины неудачи кроются в недостатках дизайна проведенных рандомизированных клинических исследований, таких как выбор неадекватного терапевтического окна, отсутствие целенаправленного отбора пациентов, использование заведомо недостаточных дозировок препарата, выбор конечных точек с низкой чувствительностью и переоценка величины возможного эффекта.

На основании всего перечисленного был сформулирован современный консенсус (A. Lise) о мультимодальном подходе в лечении острого ишемического инсульта. Авторы сконцентрировали внимание на отдельных терапевтических стратегиях и подчеркнули выводы клинических испытаний в отношении как дизайна, так и биологических эффектов этих средств. В результате только два из них продемонстрировали тенденцию к позитивному влиянию на исходы ишемических инсультов — это цитиколин и Церебролизин.

С учетом сложности патофизиологических каскадов при ишемическом инсульте в будущем ключевой терапевтической стратегией, по-видимому, будет мультимодальный подход, нацеленный на ряд ключевых механизмов. Хорошими кандидатами для подобных стратегий являются средства с трофическими и регенераторными эффектами. Многочисленные исследования показали, что ведущее место в процессах восстановления принадлежит глиальным клеткам, которые взаимодействуют с нейронами, что обеспечивает специфическое функционирование нервной системы. Осознание важности глиальных клеток за последнее время возросло, поскольку была открыта их роль как своеобразного структурного клея для ткани (Kettenmann, Kanson, 2005). В период развития глиальные клетки ведут себя как стволовые (Kriegshtein, Alvarez-Buylla, 2009) и направляют миграцию нейронов (Rakic, 2003) и растущие аксоны (Chortard, Salecker, 2004). У взрослых людей они играют важную роль в физиологии синапсов (Eroglu Barres, 2010), работе нейрососудистой системы (Nedergaard, 2003), осуществлении иммунных механизмов и стабилизации кровообращения (Graeber, 2010), в проведении сигнальных импульсов (Yamazaki, 2010), сохранении и восстановлении волокон (Nave, 2010), обработке информации более высокого порядка (Pereira, Furlan, 2010). В целом полученные данные подтверждают, что глиальные клетки отвечают за восстановительную функцию мозга. Неудачи в исследованиях по изучению эффективности нейропротекторов в лечении мозгового инсульта показали необходимость применения совершенно другого подхода, направленного на регенераторно-репаративные процессы. В качестве потенциального источника новых клеток, а также трофических молекул предложено использовать экзогенные и эндогенные стволовые клетки (Kim, Vellis, 2009), а также фармакологические препараты, действие которых направлено на стимуляцию эндогенного нейрогенеза (Zhang, 2009; Buns, 2009).

Церебролизин — препарат, состоящий из сбалансированной по составу смеси активных фрагментов низкомолекулярных нейропептидов, свободных аминокислот, микро- и макроэлементов. Очень важно, что нейропептиды Церебролизина достаточно малы, что позволяет им проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать действие, подобное действию эндогенных нейротрофических факторов, таких как CNTF, GDNF, IGF-1, IGF-2, обеспечивая нейрогенез, нейропротекцию и нейропластичность. Именно поэтому назначение данного препарата необходимо при черепно-мозговых травмах, деменции и инсультах.

В Украине было проведено открытое мультицентровое национальное рандомизированное исследование «случай — контроль» фазы IV по изучению переносимости, безопасности и эффективности терапии Церебролизином в дозе 20 мл ежедневно (в/в введение) у больных с первым полушарным ишемическим инсультом в остром периоде (1–10-е сутки заболевания).

Исследование показало, что применение Церебролизина в остром периоде инсульта является безопасным. Дополнительная терапия Церебролизином (в дозе 20 мл

в/в в течение 10 дней) эффективна: отмечается более быстрое и полное восстановление двигательных и речевых функций, общих функциональных возможностей больных. Около 70 % пациентов после острого периода ишемического инсульта имеют существенные когнитивные проблемы, с риском развития деменции в будущем. Лечение Церебролизином в остром периоде мозгового инсульта демонстрирует положительные тенденции к восстановлению когнитивного статуса и, вероятно, может рассматриваться как предиктор снижения когнитивного расстройства в отдаленном периоде.

По данным Ladurner (2005), Hong (2005), Skvortsova (2004), Lang (2009), результаты нескольких контролируемых клинических исследований продемонстрировали безопасность Церебролизина и указывали на его эффективность в отношении исходов ишемического инсульта при использовании данного препарата в течение расширенного терапевтического окна — на протяжении нескольких недель.

Новое масштабное клиническое исследование CASTA было посвящено оценке безопасности и клинической эффективности 10-дневного курса терапии Церебролизином в сочетании с базисной терапией. В исследовании приняли участие 1069 пациентов, проходивших лечение в 52 медицинских центрах Азии.

Участники были разделены на две группы, одна из которых получала Церебролизин по 30 мл/сут (разведение до 100 мл 0,9% физиологического раствора), вторая — плацебо (100 мл 0,9% физиологического раствора). Также всем пациентам обеих групп назначали аспирин (100 мг/сут перорально). Рандомизация и начало медикаментозного лечения осуществлялись в течение первых 12 часов от начала заболевания.

В качестве основных критериев эффективности в исследовании CASTA использовались модифицированная шкала Ренкина (МШР), индекс Бартел (ИБ), шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Оценка критериев проводилась в виде единого глобального направленного теста на 90-й день после развития инсульта.

В качестве вторичных критериев эффективности рассматривалось изменение ИБ, оценок по МШР, NIHSS и SF-12 с течением времени, проводился анализ состояния больных, ответивших на лечение, по отдельным шкалам, учитывалась общая смертность. Безопасность оценивалась по таким критериям, как общее количество побочных эффектов, серьезные и угрожающие жизни побочные явления, основные показатели состояния организма, данные лабораторных тестов.

В исследование CASTA включали пациентов в возрасте от 18 до 85 лет с очаговым неврологическим дефицитом и клиническим диагнозом «острый полушарный ишемический инсульт», подтвержденный результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Другие критерии включения в исследование: оценка по NIHSS от 6 до 22 баллов, функциональная независимость до инсульта (оценка по МШР 0–1), информированное согласие на участие в исследовании. Из исследования исключали пациентов с тяжелыми сопутствующими

кардиоваскулярными заболеваниями, с наличием эпилептических приступов на момент развития инсульта, предшествующими расстройствами или состояниями, которые затрудняют интерпретацию неврологических нарушений.

Основной и подтверждающий анализ проводился для трех основных критериев эффективности (МШР, ИБ, NIHSS); глобальный критерий оценки свидетельствовал об отсутствии статистически значимых различий между группами в исследовании ($MW = 0,5002$). Нижняя граница доверительного интервала составила 0,4707 ($p = 0,4953$), поэтому результаты подтверждающего анализа не продемонстрировали явных преимуществ.

У пациентов с инсультами средней и тяжелой степени ($NIHSS > 12$) смертность на фоне приема Церебролизина была на 9,7 % ($p < 0,05$) ниже по сравнению с группой плацебо (рис. 1).

Кроме того, в группе активной терапии у пациентов со средней степенью тяжести инсульта по сравнению с группой плацебо к 90-му дню наблюдения отмечено улучшение по шкале NIHSS на 3 балла от исходной оценки. У пациентов с тяжелой степенью инсульта эта разница составила 4,1 балла в пользу Церебролизина. В исследовании CASTA также убедительно была показана безопасность и хорошая переносимость препарата.

С докладом «Тромболизис и нейропротекция» выступила кандидат медицинских наук Г.С. Чмир (Ивано-Франковская областная клиническая больница).

Инсульт — это заболевание, которое в настоящее время достигло уровня пандемии и является серьезной клинической, социальной и экономической проблемой. На сегодняшний день есть несколько подтвержденных методов его лечения: тромболизис, аспирин, специализированное отделение для лечения инсульта и гемикраниэктомия, которые могут снижать уровень инвалидизации и смертности.

Применение большого количества нейропротекторов (более 1000), показавших свою эффективность в экспериментальных исследованиях, при проведении 150 клинических исследований оказалось неудачным. Поэтому следовало переосмыслить подходы к лечению инсульта.

В 5 странах — Австрии, Хорватии, Чехии, Словении, Словакии — было проведено проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование по изучению безопасности и эффективности совместного использования альтеплазы (rt-PA) и Церебролизина в лечении пациентов с острым полшарным инсультом.

Цель исследования: оценить эффективность влияния комбинации альтеплазы (rt-PA) и Церебролизина в терапевтическом окне при ишемическом инсульте на функциональный статус пациента, который определялся по шкале Ренкина на 90-й день исследования.

Гипотеза: определена как возможность достичь позитивного эффекта (МШР 0–2) у 60 % пациентов на фоне применения Церебролизина в сравнении с 40 % в группе приема плацебо.

Такой оптимистичный вывод был сделан Вилфридом Лансом, работающим в неврологической клинике госпиталя С. Джонса в Вене, на основании анализа случаев проведенной тромболитической терапии при лакунарном и нелакунарном инсульте через 7 и 30 дней. Было установлено, что тромболитическая терапия эффективна у 40 % пациентов (МШР 0–2). При сочетании тромболизиса с нейропротекцией (Церебролизин) в границах терапевтического окна достижение позитивного эффекта (МШР 0–2) ожидалось у 60 % пациентов.

Первоочередными критериями эффективности считались показатели отклонения от изолинии по шкалам NIHSS, индексу Бартел, GOS (шкала последствий Глазго).

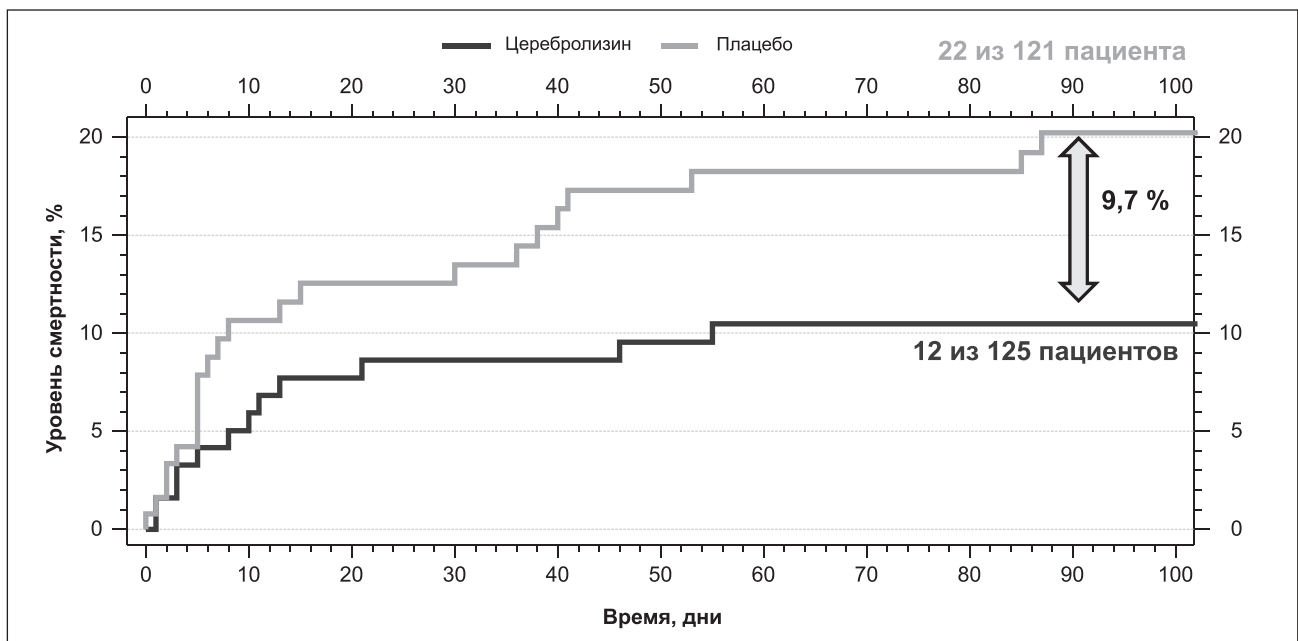


Рисунок 1. Уровни смертности у пациентов с инсультами средней и тяжелой степени

Вторичным критерием эффективности является анализ первичных и вторичных точек в популяции изживших желание лечиться.

Последствия по NIHSS считались хорошими при уменьшении тяжести инсульта как минимум на 6 баллов относительно исходной оценки, а также при достижении максимального регресса симптомов инсульта (оценка по NIHSS 0–1 балл). Благоприятное функциональное последствие формировалось при оценке по МШР 0–1 балл — полном отсутствии неврологического дефицита либо незначительном дефекте, который не приводит к дезадаптации больного. Оценка по шкале GOS 1 балл означает полную независимость в быту при возможном минимальном неврологическом или когнитивном дефекте, точно так же, как и при значении ИБ > 95.

Модифицированная шкала Ренкина очень проста в рутинном использовании. Она складывается из 7 пунктов — от 0 (отсутствие симптомов) до 6 (смерть). 0–2 балла по этой шкале означает состояние, когда нарушения вообще отсутствуют или имеются легкие нарушения, при которых пациент справляется с собственными делами без посторонней помощи. При 3 баллах отмечается умеренное нарушение жизнедеятельности, потребность в какой-либо помощи, но пациент ходит без посторонней помощи. При оценке 4 или 5 баллов существует необходимость в постоянном постороннем присмотре.

Шкала последствий Глазго складывается из 5 пунктов: 1 — хорошее восстановление, 2 — нетрудоспособность средней степени, 3 — тяжелая нетрудоспособность, 4 — вегетативный статус и 5 — смерть.

Индекс Бартел рассчитывается по 10 пунктам, которые включают разные компоненты повседневной жизненной активности, такие как прием еды, перемещение с кровати на инвалидную коляску/кресло, гигиенические процедуры, пользование туалетом, прием ванны, перемещение по ровной поверхности, хождение по лестнице, одевание, функцию тазовых органов. В зависимости от полноты выполнения этих процедур засчитывается 0, 5 или 10 баллов за каждый пункт, а затем подсчитывается их сумма.

Оценка проводится по сумме баллов: 0–20 баллов — полная зависимость больного от окружающих; 21–60 — выраженная зависимость; 61–90 — умеренная зависимость; 91–99 — легкая зависимость.

Безопасность оценивалась по следующим критериям: смертность, вторичные, клинически связанные явления (внутричерепные кровоизлияния), серьезные побочные эффекты, другие побочные действия.

Критериями включения пациентов в исследования были: лица обоих полов от 18 до 80 лет с клиническим диагнозом «ишемия в гемисфере мозга» (TACS, PACS), с выраженным неврологическим дефектом в речевой, моторной сфере, отклонениями в психике или когнитивными нарушениями, нарушением зрения или neglect-симптомом (симптом отрицания), у которых хотя бы одно из этих отклонений сохранилось на протяжении 3 часов до введения rt-PA.

Критерии исключения: доказанное внутричерепное кровоизлияние (КТ), регресс симптомов ранее 3 часов до

начала тромболитической терапии, если время момента развития симптомов неизвестно, наличие в анамнезе геморрагического инсульта, подозрение на внутричерепное кровоизлияние и другие соответственно протоколу тромболитической терапии.

По этим критериям было отобрано 119 пациентов с диагнозом острого полушарного инсульта, время поступления которых позволяло провести тромболитическую терапию. 60 пациентов были рандомизированы в группу Церebroлизина, а 59 — в группу плацебо. По исходным данным существенной разницы между обеими группами не наблюдалось. Также группы сравнения практически не отличались по полу, возрасту и наличию отягощенных факторов образа жизни. Так, средний возраст в группе Церebroлизина составил 65,5 года, в группе плацебо — 67 лет. В группе Церebroлизина было 20 женщин и 40 мужчин, в группе плацебо — 22 женщины и 37 мужчин. Средний вес пациентов был соответственно 83 и 80,2 кг. Среди пациентов основной группы не курили 63,3 %, в группе плацебо — 61,2 %, не употребляли алкоголь соответственно 62,7 и 65,5 %.

По тяжести состояния пациенты обеих групп также существенно не отличались: оценка по шкале Ренкина составляла в среднем 4,08 и 4,07 балла соответственно, а оценка по шкале NIHSS — 12,3–5,39 и 11,0–5,44.

Время от появления первых симптомов инсульта до начала инфузии альтеплазы составило в среднем 142,4 мин в группе Церebroлизина и 133,4 мин в группе плацебо. Разница в 9 минут в терапевтическом окне не на пользу основной группе, она достаточно велика и могла повлиять на результаты исследования.

Церebroлизин вводили по 30 мл каждый день. Первую инфузию осуществляли сразу после введения тромболитика. Пациенты контрольной группы получали инъекции физиологического раствора, первую из которых также проводили сразу после введения альтеплазы. Исследование было двойным слепым, то есть ни пациенты, ни врач не знали, кто получает Церebroлизин, а кто — плацебо.

Состояние пациентов оценивали при поступлении в госпиталь до введения препаратов, через 24 часа после тромболитика, а затем на 5, 10, 30 и 90-й день от начала инсульта.

В процессе лечения у 19 (16 %) пациентов наблюдались серьезные отклонения от требований протокола: 11 в группе Церebroлизина и 8 в группе плацебо. Эти пациенты не включались в анализ оценки эффективности и безопасности пролеченных по протоколу.

Первичной целью исследования было определение степени влияния Церebroлизина в комбинации с тромболитиком на функциональные последствия по шкале МШР на 90-й день от начала инсульта. Вторичным критерием служило количество пациентов с функциональными улучшениями по NIHSS, МШР, ИБ на 2, 5, 10, 30 и 90-й день от начала болезни.

На 90-й день между группами не отмечалось статистически достоверной разницы в последствиях инсульта по МШР, т.е. по первичной конечной точке показать преимущество нейропротекции в сочетании с тромболитиком не удалось. Однако на 2, 5, 10 и 30-й день терапии

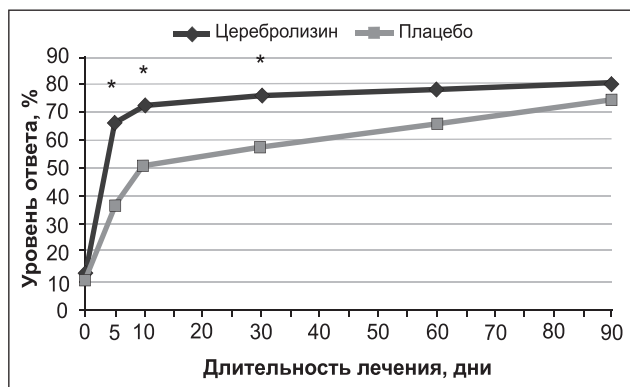


Рисунок 2. Уровень ответа по шкале NIHSS (улучшение на 6 баллов от исходного уровня или достижение отметки 0–1 балл)

Примечание: около 75 % пациентов в каждой из групп были определены как ответившие на терапию к 90-му дню исследования (конечная точка). При этом на 2, 5, 10 и 30-й день исследования отмечено достоверное отличие между группами приема Церебролизина и плацебо ($p = 0,024$, $p = 0,002$, $p = 0,019$ и $p = 0,038$ соответственно), что определяет более быстрый ответ на терапию Церебролизинном.

восстановление в группе Церебролизина было лучше. По шкале NIHSS получены статистически достоверные значения, свидетельствующие о более быстром восстановлении неврологического дефекта в основной группе по сравнению с группой плацебо (рис. 2).

Такие же позитивные тенденции, которые не достигли статистической достоверности, зарегистрированы при анализе последствий на 2, 5, 10 и 30-й день по МШР и ИБ.

Соединение тромболитической терапии и курса инфузии Церебролизина было безопасным. Смертность в группе Церебролизина составила 7,3 %, а в группе плацебо — 6,8 %, частота внутримозговых геморрагий — 2 и 3 % соответственно. Частота побочных эффектов, в том числе серьезных, не отличалась между группами.

Несмотря на это, исследование подтвердило, что дополнительное введение Церебролизина на протяжении 10 дней увеличивает уровень ответа на 2, 5, 10 и 30-й день.

Хотя конечные цели не подтвердили достоверного преимущества Церебролизина в сравнении с группой приема плацебо на 90-й день исследования по шкале МШР, следует думать, что достоверное уменьшение неврологического дефекта в группе Церебролизина начиная с первого дня инсульта свидетельствует о сохранении большей части зоны полутени, чем при проведении только тромболитика. Поэтому есть основание утверждать, что при дальнейшем наблюдении этих пациентов через 180 и 360 дней такие преимущества несомненно проявятся.

Следует отметить, что тромболитическая терапия при инсульте может проводиться только в специализированных отделениях, в которых возможно обеспечение быстрого и полноценного обследования, включая нейровизуализационные методы, мониторинг витальных функций и неврологического статуса. В этих отделениях

хорошо подготовленные неврологи могут в рутинной практике обеспечить такие же результаты применения rt-PA и нейропротекции, которые были получены в академических исследованиях.

В неврологическом отделении Ивано-Франковской областной клинической больницы тромболитизис проводится с 2007 года (пролечено 26 пациентов), а с 2010 года в ЦРБ г. Калуша, где данным методом пролечено 12 больных с инсультом. Всего в области 38 человек получали лечение тромболитизисом.

Тридцать шесть из тридцати восьми пролеченных тромболитизисом пациентов получили также Церебролизин в дозе 20,0 мл в/в капельно курсом 10 дней. Но время введения нейропротектора отличалось: если первые 14 пролеченных пациентов получали Церебролизин через 12–24 часа, то последним 22 пациентам препарат вводился на протяжении 3–6 часов от начала инсульта. 4 пациента из 22 получили лечение Церебролизинном до введения альтеплазы, так как транспортировались из отдаленных районов, из стационара, где инсульт диагностировали в течение 1 часа от его начала. Учитывая продолжительность терапевтического окна от 3 до 6 часов, логично предположить, что введение нейропротектора именно в это время было наиболее эффективным. Альтеплаза в кровеносном русле очень быстро инактивируется и не взаимодействует с Церебролизинном, поэтому было решено не откладывать его введение.

У пациентов этой группы время от первых клинических проявлений до поступления в стационар составило в среднем 125 минут, от первых клинических проявлений до начала введения препарата — в среднем 166 минут.

Средняя оценка по шкале NIHSS на момент поступления соответствовала 15,7 балла. После проведения тромболитизиса отмечалась четкая позитивная динамика неврологических проявлений: через 24 часа — улучшение неврологического статуса на 6,9 балла по NIHSS, на 5-й день — на 8,6 балла в сравнении с исходными данными. Следует отметить, что у 7 пациентов зарегистрирован полный регресс неврологического дефекта. Отсутствие позитивной динамики отмечалось у 2 больных, фатальная геморрагическая трансформация — у 3 пациентов (8 %).

Сопоставление результатов лечения при введении Церебролизина при тромболитизисе в первые 3–6 часов и через 12–24 часа несколько затруднено из-за небольшого количества пролеченных пациентов, значительного отличия по времени начала терапии, возрасту, исходным данным по шкале NIHSS. Больные не рандомизировались по группам, как в классических исследованиях, так как это ретроспективный анализ проведенного лечения.

Полученные результаты показали, что в группе пациентов, которым вводили Церебролизин в первые 3–6 часов от начала инсульта, были значительно лучшие показатели по шкале NIHSS.

В группе пациентов, получавших Церебролизин в первые 3–6 часов, средний показатель по шкале NIHSS на момент поступления в стационар составлял 14,1 балла, а в группе пациентов, которым нейропротектор вводили через 12–24 часа, — 15,4. Такая разница в исходном показателе шкалы NIHSS связана с тем, что в начале работы по

внедрению тромболитической терапии брали пациентов с тяжелыми инсультами (18–22 балла по NIHSS).

Через 5 дней после лечения эти показатели составили соответственно 5,8 и 7,1, то есть в первой группе улучшение отмечалось на 8,6 балла, а во второй — на 8,3 балла. Таким образом, раннее назначение Церебролизина показало позитивную тенденцию в восстановлении пациентов с инсультами.

Очевидно, восстановление после инсульта происходит за счет обновления кровотока и улучшения метаболизма, развития компенсаторных процессов, адаптивной пластичности и, в меньшей степени, регенерации. В экспериментальных стратегиях, направленных на регенерацию тканей, акцент ставится на нейроны, клетки глии и сосудов; постинсультный ангиогенез способствует усилению процессов регенерации. Но как происходит формирование новых сосудов и как после гибели нейронов и аксонов происходит восстановление утраченных функций, остается до настоящего времени не изученным.

Мультимодалное нейротрофическое действие Церебролизина установлено разными экспериментальными исследованиями. Церебролизин представляет собой концентрат, содержащий низкомолекулярные биологически активные нейропептиды с молекулярной массой, не превышающей 10 000 дальтон (15 %), и свободные аминокислоты (85 %). Эффекты Церебролизина многогранны и опосредованы как внутриклеточно, со стабилизированием цитоскелета нейронов (Wronska, 2000), так и в пресинаптических окончаниях, где нормализуется пластический обмен и происходит образование белка — предшественника амилоида (Mallory, 1999). Поэтому при использовании Церебролизина отмечается улучшение не только двигательной активности, но и когнитивных функций.

Достигнутые результаты лечения сохраняются в длительной перспективе. В результате наблюдения за такими пациентами на протяжении 1 года после лечения было установлено, что у них на 30–50 % больше шансов на полное восстановление в сравнении с теми, кто такого лечения не получал.

С докладом «Нейротрофическая терапия в лечении когнитивной патологии — опыт доказательной медицины» выступил научный сотрудник отдела возрастной физиологии и патологии нервной системы В.А. Холин (ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева АМН Украины», г. Киев).

Термин «нейротрофическая терапия» тесно связан с открытием в организме особых белков — нейротрофинов. Их основная функция заключается в поддержании жизнеспособности нейронов, стимулировании развития их активности. Накопленный экспериментальный материал о функциях нейротрофинов предопределил интерес к их практическому применению. Однако первый опыт клинического использования нейротрофических факторов оказался негативным: данные вещества не проникали через гематоэнцефалический барьер из-за высокой молекулярной массы, а их внутрижелудочковое введение приводило к развитию воспалительных реакций. Проблема доставки в мозг нейротрофинов побудила исследователей

к разработке альтернативного пути, который заключался в том, что было предложено использовать не целую молекулу того или иного нейротрофического фактора, а сравнительно короткие пептидосодержащие препараты. Особенности данного класса лекарственных средств заключаются в том, что они могут оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на нейротрофины либо сами вызывают эффекты, сходные с эффектами естественных факторов роста, что имеет значительное влияние на выживаемость нейронов и способность формировать новые связи. Среди нейротрофических препаратов, применяемых в клинике когнитивных нарушений, одним из наиболее эффективных является Церебролизин. Его применение в неврологической практике насчитывает более 30 лет. Важным фактом является то, что препарат благодаря особенностям своего действия нашел применение в лечении как нейродегенеративных, так и сосудистых и смешанных форм деменции. Это связано с фармакодинамическими эффектами Церебролизина:

- нейропротекторным, обеспечивающим уменьшение дисфункции нейронов в неблагоприятных условиях;
- нейротрофическим, способствующим выживанию нейронов;
- нейропластическим, вызывающим адаптивные реакции в ответ на изменение состояния;
- связанным с нейрогенезом, стимулирующим дифференцировку клеток-предшественников.

Известно, что золотым стандартом для оценки эффективности и безопасности любого лекарственного средства являются рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые мультицентровые клинические исследования. Именно на основании их результатов делаются выводы и даются рекомендации относительно использования того или иного препарата по определенным показаниям. В свою очередь, результаты клинических исследований подвержены влиянию многих факторов, в первую очередь это, безусловно, эффективность самого лекарственного средства. Однако на результаты исследований будут влиять и другие факторы, которые необходимо учитывать для правильной интерпретации полученных результатов.

Так, для клинических исследований в области когнитивных нарушений критичными являются такие факторы, как критерии отбора (включения и исключения) пациентов, длительность лечения (минимальный период составляет 3 месяца, а рекомендуемый в настоящее время — 1 год), а также показатели первичной и вторичной эффективности препарата.

В качестве шкал первичной оценки деменции выступают ADAS-Cog, MMSE (оценивают собственно когнитивный дефицит), CIBIC+ (глобальная шкала общего клинического впечатления, представляющая собой мнение независимого исследователя о состоянии тяжести заболевания и его изменении под влиянием лечения), ADL (шкала, характеризующая степень повседневной активности пациента). Продемонстрировано, что за 1 год приема плацебо у пациентов с умеренно-тяжелой болезнью Альцгеймера в среднем происходит снижение показателей балла ADAS-Cog

на 5–6 пунктов, в то время как у пациентов, хорошо отвечающих на лечение ингибиторами ацетилхолин эстеразы, — увеличение на 4 пункта. Клинически значимым является изменение показателя MMSE на 3 балла и более. В настоящее время эти критерии являются одними из основных для доказательства эффективности препарата в лечении деменции. В клинических исследованиях с использованием Церебролизина, проведенных в разные годы в Австрии, Германии, России, Венгрии, Украине и других странах, приняли участие более 15 000 больных. В результате была продемонстрирована эффективность использования нейротрофиче-

ской терапии препаратом у пациентов как с болезнью Альцгеймера, так и сосудистой деменцией.

Вае et al. в 2000 году провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование у пациентов с болезнью Альцгеймера: 53 пациента были разделены на две группы. 1-я группа, состоящая из 34 человек, получала Церебролизин в дозировке 30 мл ежедневно, 2-я группа, включающая 19 пациентов, — плацебо. Лечение проводилось в течение 4 недель. Оценка осуществлялась по шкале ADAS-Cog или ADAS-Cog+, определялось среднее изменение относительно исходного уровня. В группе, принимающей Церебролизин, оно составило 3,23 балла, в группе сравнения — 0,36. Оценка по шкале CIBIC+ продемонстрировала существенное преимущество в группе Церебролизина — 61,8 % пациентов достигли улучшения, в группе плацебо — 21,1 %.

Изучалось влияние донепезила на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера. Было установлено, что его применение в дозе 10 мг/день в течение 30 недель обеспечивает значительное клиническое улучшение по сравнению с плацебо.

Alvarez et al. в 2009 году провели клиническое исследование для определения влияния комбинированной терапии Церебролизином и донепезилом на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера. Динамику оценивали по шкале ADAS-Cog+ в сравнении с исходными данными. Пациенты были разделены на 3 группы: первая получала только Церебролизин, вторая — донепезил, а третья — комбинированную терапию Церебролизином и донепезилом. Пациентам назначали 2 курса терапии. Первый курс осуществлялся в течение месяца, затем следовал двухмесячный перерыв, после чего вновь проводился одномесячный 2-й курс терапии. Состояние пациентов оценивали после первого и второго курсов лечения. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о более высокой эффективности комбинированной терапии в

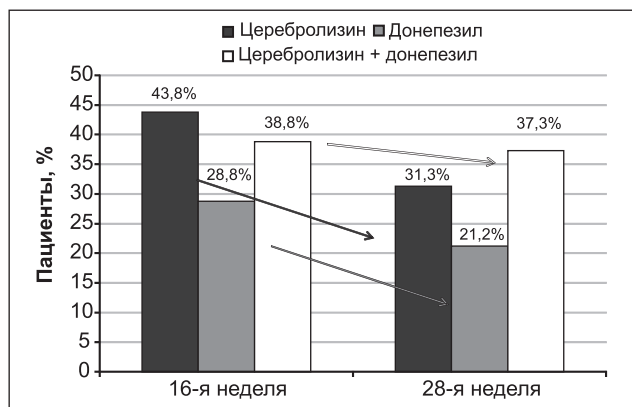


Рисунок 3. Уровень сохранения положительного ответа, определяемый комбинированной оценкой на 16-й и 28-й неделях исследования (уровень сохранения общего улучшения и улучшение когнитивных функций по ADAS-Cog+ и CIBIC)

Примечание: сохранение положительного эффекта к 28-й неделе исследования, которое было достигнуто на 16-й неделе комбинированной терапии Церебролизином и донепезилом, предполагает возможность длительного положительного синергического воздействия Церебролизина и донепезила на прогрессирование заболевания.

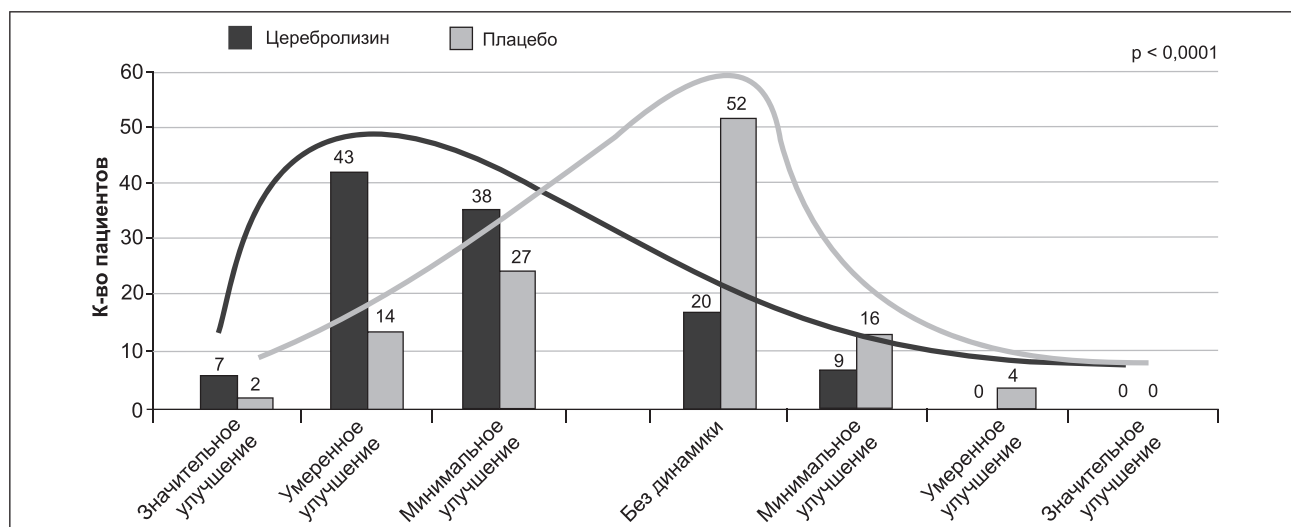


Рисунок 4. Влияние терапии Церебролизином на общий уровень функционирования больных сосудистой деменцией по шкале CIBIC+

Примечание: отмечено достоверное улучшение функционирования на фоне приема Церебролизина по сравнению с плацебо (анализ ITT, 24-я неделя)

восстановлении когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера (рис. 3).

В 2009 году A. Guekht et al. провели 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое исследование по изучению эффективности Церebroлизина в лечении пациентов с сосудистой деменцией (СД). Были включены 242 больных 50–85 лет с диагнозом СД на основании критериев NINDS-AIREN, подтвержденным КТ и МРТ, с оценкой по шкале MMSE 10–24 балла (легкая или умеренная деменция). Исключали пациентов с любыми значительными неврологическими, психическими, кардиоваскулярными, онкологическими заболеваниями, а также злоупотреблявших алкоголем. Первичными критериями эффективности являлись оценки по шкалам ADAS-Cog+ (14 пунктов, 85 баллов) и CIBIC+ на 24-й неделе, вторичными — по MMSE, ADCS-ADL, а также тесты построения маршрута и рисования часов.

Группа плацебо включала 115 человек. Данной группе назначался аспирин 100 мг/день в течение 24 недель + плацебо (100 мл физиологического раствора). Группа приема Церebroлизина состояла из 117 человек. Пациенты получали аспирин в той же дозировке и 20 мл Церebroлизина в/в 1 раз в день 5 дней в неделю, в течение 4 недель, два курса (разведение до 100 мл, введение в течение 30 минут).

После 24-недельной терапии было проведено сравнение группы Церebroлизина с группой плацебо по шкале CIBIC+. В группе Церebroлизина пациентов,

состояние которых улучшилось, было значительно больше — 88, тогда как в группе плацебо — всего 43 (рис. 4).

По шкале ADAS-Cog+ ($p < 0,001$) число улучшений составило 72,3 %, в группе плацебо соответственно — 52,2 %.

При оценке когнитивного статуса по шкале MMSE ($p < 0,05$) было получено достоверное улучшение когнитивных функций в группе приема Церebroлизина по сравнению с группой приема плацебо, которое проявлялось до последних недель оценки.

Тест рисования часов ($p < 0,05$) также показал достоверное улучшение исполнительных функций в группе приема Церebroлизина.

На основании всего вышеперечисленного можно сделать следующие выводы:

- Церebroлизин достоверно улучшает клинические исходы болезни Альцгеймера и сосудистой деменции и может использоваться в качестве дополнительной терапии деменции;
- достигнутое улучшение может сохраняться на протяжении длительного времени после приема последней дозы препарата;
- Церebroлизин безопасен и хорошо переносится;
- необходимы дальнейшие клинические исследования для окончательного определения места Церebroлизина в терапии деменций, в особенности более длительных и комбинированных, с применением ингибиторов ацетилхолинэстеразы и блокаторов NMDA-рецепторов.

Подготовила Татьяна ЧИСТИК □