

УДК 616.1: 615.03: 614.27

Л. В. ЯКОВЛЄВА, А. В. РИБКА

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦІЯ В АСПЕКТІ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ: ЦЕРЕБРОЛІЗИН ТА ПІРАЦЕТАМ**

В ході роботи ми визначили споживання ноотропних препаратів в Україні в натуральних одиницях, зокрема прослідкували тенденцію споживання препаратів пірацетаму та церебролізину. Провели пошук доказової бази пірацетаму при когнітивних порушеннях, а також проаналізували доказову базу пірацетаму та церебролізину при лікуванні гострого ішемічного інсульту (ГІІ). Найбільш споживаним препаратом у групі ноотропів за період 2008-2011 роки в натуральних одиницях є пірацетам та пірацетам в комплексі з цинаризином. У більшості країн світу, включаючи США і країни Західної Європи, пірацетам та церебролізин не зареєстровані як лікарські препарати та віднесені до БАДів.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, пірацетам, церебролізин, клінічні дослідження, мета-аналіз.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) належать до найбільш розповсюджених неінфекційних хвороб і найчастіших захворювань нервової системи. Серед ЦВЗ розрізняють гострі (інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА)) і хронічні форми (дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ)). Найнебезпечніша форма ЦВЗ – гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) чи інсульт, який зустрічається частіше, ніж гострий інфаркт міокарду. У світі щороку реєструється понад 15 млн інсультів, і майже половина інсультів і третина смертей від інсульту спостерігається у віці молодшому за 70–75 років. З інсультами пов'язані 10 % усіх смертей (майже 6 млн на рік), що характеризує інсульт як другу причину смерті на планеті [6, 7]. Когнітивні порушення досить часто (майже у 25 % хворих) виникають після інсульту. Першорядним завданням є підбір оптимальної нейротрофічної терапії. Засобами вибору при когнітивних, а також мовних, постінсультних порушеннях є церебропротектори. Препаратами, що виявляють нейропротекторні властивості в перші хвилини і години розвитку інсульту – це ноотропіл (пірацетам), який вводиться в перші дні до 12,0 г внутрішньовенно крапельно та церебролізин – у перші дні по 10,0–20,0 г внутрішньовенно крапельно.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Щорічно в літературі з'являється повідомлення про розробку та впровадження в практику препаратів для нейронального захисту при мозковому інсульті. Звичайно, така інформація потребує систематизації, усвідомлення, а ефективність нейропротекторних засобів – оцінки в клінічних випробуваннях [1].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

В Україні традиційно для лікування ГПМК застосовують нейропротекторні засоби. Звертаючись до чинних наказів МОЗ України, виявляємо включення до схем лікування нейропротекторної терапії у Наказі № 487 та протилежну думку у Наказі № 602 від 03.08.2012, де зазначено, що науково обґрунтованих доказів ефективності нейропротекторних препаратів у гострий період ішемічного інсульту досі не отримано. На сьогодні відсутні дані, що доводять ефективність нейропротекторів у лікуванні пацієнтів з ішемічним інсультом (клас рекомендацій I, рівень доказовості А). Але на даний час у доступній літературі немає публікацій, які б проаналізували споживання церебропротекторів на рівні країни в упаковках, а потім провели аналіз доказової бази для препаратів цієї групи та з'ясували раціональність використання препаратів цієї групи при гострому ішемічному інсульті.

ФОРМУВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є аналіз фармацевтичного ринку групи пірацетамвмісних препаратів та групи гідролізітів та дереватів в Україні. Визначити споживання церебропротекторів в натуральному вираженні (упаковках), зокрема прослідкувати тенденцію споживання препаратів пірацетаму та церебраліну. Провести пошук доказової бази пірацетаму та церебраліну при лікуванні гострого ішемічного інсульту (ГІІ) по базах МЕДЛАЙН, Кокранівської бібліотеки, сайту NICE.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕНЬ

На досліджуваному фармацевтичному ринку України пірацетам представлений найчастіше як моно препарат – 75,2 % від загальної кількості зареєстрованих препаратів пірацетаму (рис. 1А). Фіксовані комбінації пірацетаму використовуються з метою медикаментозного захисту мозку, основним завданням якого є регуляція метаболічних та гемодинамічних процесів з метою збереження працездатності, покращення якості життя та профілактики когнітивних порушень [3]. На фармацевтичному ринку із групи гідролізітів і дереватів найбільше представлено варіантів церебраліну – 46,7 % (рис. 1Б). Отже, український ринок насичений препаратами пірацетаму та церебраліну, що дозволяє вибрати оптимальну лікарську форму для більшої ефективності та раціональності застосування.

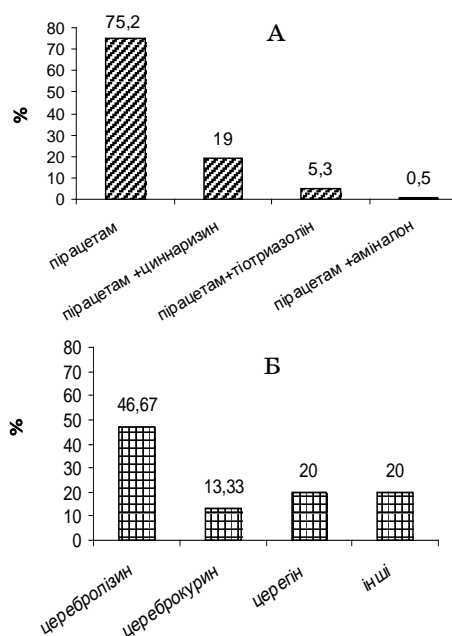


Рис. 1. Аналіз препаратів пірацетаму та його комбінацій (А) та гідролізітів і дереватів (Б) на фармацевтичному ринку України в 2012 році

Пірацетам та церебралізин представлені в повному обсязі на фармацевтичному ринку України. Тож, було цікаво прослідкувати тенденцію протягом трьох років, як саме споживаються препарати пірацетаму та гідролізіти і деревати (церебралізин) на рівні держави. Пірацетам протягом 2008-2011 років був найбільш споживаним у натуральних одиницях (упаковках) – рис. 2. Гідролізіти та деревати, в даному випадку – церебралізин споживався набагато менше. Це пов'язано з тим, що препарат є дорогим (наприклад, церебралізин р-н д/ін 2152 мг ампул. 10 мл № 5 коштує 352,31) і є малодоступним для більшості населення.

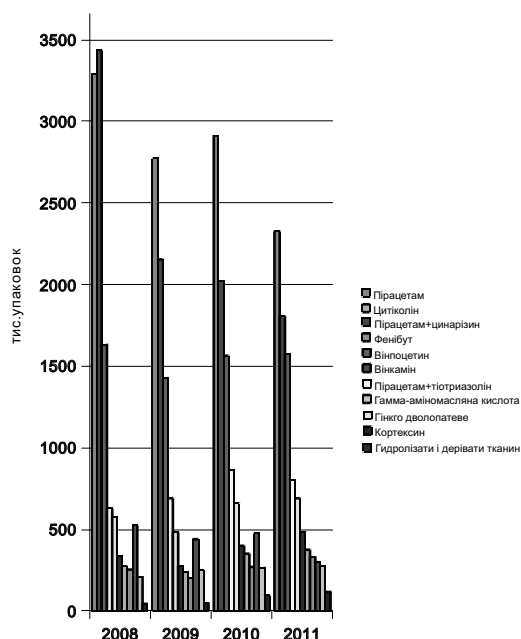


Рис. 2. Аналіз споживання ноотропних препаратів в Україні в натуральних одиницях з 2008 по 2011 рік

Споживання пірацетаму та його комбінацій за досліджуваний період було найбільшим порівняно з Цитиколіном, Фенібутом, Вінкаміном, фарминок насичений препаратами цієї групи. У зв'язку з великою споживаністю пірацетаму, потрібно було поновити аналіз наявності доказової бази цього препарату.

У інструкції до пірацетаму прописано, що він використовується при порушенні кровообігу, що виник після інсульту в дорослому віці. Пірацетам має нейропротекторні й антитромботичні ефекти, які можуть допомогти знизити летальність та інвалідність у людей з гострим інсультом. Враховуючи все сказане нами був проведений огляд клінічної ефективності пірацетаму при ГІІ. Результати пошуку щодо доказовості пірацетаму представлені в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТИ ПОШУКУ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПІРАЦЕТАМУ ПРИ ГП НА САЙТАХ MEDLINE ТА КОКРАНІВСЬКОЇ БІБЛІОТЕКИ

№ з/п	Показання до застосування	Ресурс пошуку	К-сть пацієнтів	Ефективність	Висновок	Посилання на джерело
Систематичний огляд						
1	Зниження смертності при ГП після застосування пірацетаму	MEDLINE (з 1966 р. по травень 2011 р.) Кокранівського центрального реєстрі контрольованих випробувань 2011, випуск 2.	три рандомізовані-контрольовані дослідження (РКД), за участю 1002 пацієнтів	Відношення шансів (ВШ)* для пірацетаму в порівнянні з групою плацебо 1,32 (95% довірчий інтервал (ДІ) – 0,96-1,82)	Результати цього огляду показують збільшення смертності від інсульту при застосуванні пірацетаму.	[10]
Мета-аналіз						
2	Ефективність при відновленні мовних здібностей у пацієнтів з афазією після інсульту	The Cochrane Library, 2003	Проаналізовані 10 досліджень, ввійшов 1351 пацієнт	ВШ – 0,46; ДІ– (0,3– 0,7).	Застосування пірацетаму може бути ефективним при лікуванні пацієнтів з афазією внаслідок інсульту	[12]

Примітка * відношення шансів – відношення показника шансу настання події (ефекту) в експериментальній групі (групі втручання) до показника шансів настання події в контрольній групі. Якщо показник відношення шансів менший за то це свідчить про ефективність лікування у порівнянні з контрольною групою.

Провівши огляд, ми не отримали доказів ефективності пірацетаму при ГП. Навпаки, в першому систематичному огляді, до якого увійшли 3 РКД за участю 1002 пацієнтів, було відзначено збільшення частоти летальних випадків при прийомі пірацетаму порівняно з плацебо на 32 %. За результатами мета-аналізу, до якого ввійшло 10 клінічних досліджень, була отримана статистично достовірна різниця між групами плацебо та пірацетаму, проте в цих дослідженнях кількість вибулих хворих дуже велика, що значною мірою обмежує значущість отриманих результатів.

У більшості країн світу, включаючи США і країни Західної Європи, пірацетам та інші препарати з ноотропною дією не зареєстровані як лікарські препарати, оскільки їх ефективність не доведена в контрольованих дослідженнях [3, 11]. У базі даних Medline вказані публікації 1990-х років про клінічні дослідження, згідно з якими пірацетам помірно ефективний при відновленні пацієнтів після інсульту, а також у лікуванні деменції. Однак результати рандомізованого багатоцентрового дослідження PASS — (Piracetam in Acute Stroke Study) до якого увійшло 800 хворих, у 2001 році показали відсутність ефективності пірацетаму в лікуванні гострого ішеміч-

ного інсульту [9]. Інформація про поліпшення роботи кори головного мозку у здорових людей після прийому пірацетаму також відсутня. У даний час цей препарат виключений американською FDA (Food and Drug Administration) із списку лікарських засобів і віднесений до біологічно активних мішок (БАД). У 2008 році Форумний комітет Британської академії медичних наук зробив заяву про те, що «результати рандомізованих клінічних досліджень (1990-х років. – Esquire) щодо використання ноотропного препарату пірацетам були методологічно помилковими». Проте, в деяких випадках він може допомагати літнім людям з не тяжкими когнітивними розладами та проявляє помірний церебропротекторний ефект у хворих після кардіохірургічних операцій. У Росії пірацетам активно використовується в терапії з метою покращення розумових функцій у дітей з синдромом Дауна. Однак згідно з дослідженням, проведеним у 2006 році групою вчених на чолі з Ненсі Лобаф, пірацетам не підтвердив своєї ефективності в цій сфері: у 18 дітей з синдромом Дауна після чотиримісячного курсу когнітивні функції залишилися на колишньому рівні, у чотирьох випадках спостерігалася агресія, у двох – збудливість, в одному – підвищений інтерес до сексу, в одно-

му – безсоння, в одному – відсутність апетиту. Вчені прийшли до висновку: «Пірацетам не виявляє доведеного терапевтичного ефекту щодо поліпшення когнітивних функцій, але виявляє небажані побічні ефекти».

Пірацетам виявився не ефективним при ішемічному інсульті, тож наступним завданням відповідно до мети даної роботи був пошук клінічної ефективності церебраліну при ГІІ. Церебралін є продуктом ферментативного розщеплення паренхіми головного мозку свиней, з якої було попередньо видалено жири. Розчин Церебраліну містить 85 % вільних амінокислот і 15 % біологічно активних поліпептидів. Результати останніх досліджень свідчать, що активні компоненти Церебраліну мають фармакологічні властивості, близькі до природних регуляторних молекул, що виявлені у нервовій тканині та відомих як нейротрофічні фактори (НТФ). Пептиди, що містяться в церебраліні, є фрагментами ряду НТФ головного мозку: циліарного нейротрофічного фактору (CNTF), гліального нейротрофічного фактору (GDNF), інсулінового фактору росту-1 (IGF-1) й інсулінового фактору росту-2 (IGF-2). НТФ проявляють нейропротективну і нейрогенеративну (посилюють нейропластичність і стимулюють нейрогенез) дію в нервовій тканині, що характерно також і для Церебраліну [5]. Станом на теперішній час клінічна ефективність церебраліну підтверджена для лікування ішемічного інсульту, деменції (Хвороба Альцгеймера, судинна деменція) і травматичного пошкодження головного мозку. Тож, справедливо буде перевірити ці твердження під час огляду клінічних випробувань церебраліну, як препарату, що застосовується при ішемічному інсульті. Результати пошуку клінічної ефективності церебраліну при гострому ІІ представлені в табл. 2.

Результати чотирьох клінічних досліджень церебраліну при ГІІ з загальною кількістю 1 658 хворих показали, що застосування його у хворих з гострим ішемічним інсультом – знижує неврологічний дефіцит та рівень смертності. У дослідженні CASTA незначно знижувався рівень смертності при легких та тяжких формах інсульту на 1,3 % та 9,7 % відповідно. Проте дослідження 2001 року показало протилежні результати, тому що жоден з 146 обстежуваних не мав покращень стану при прийомі препарату церебралін, а також різниця між кількістю летальних результатів була практично однаковою – 7,7 % , які отримували церебралін, проти 8,82 % в групі, яка отримувала плацебо. Представлені результати свідчать про відсутність ефективності церебраліну при ГІІ та не раціональності

його використання. На сьогодні церебралін не зареєстрований у Північній Америці, але дозволений для використання в багатьох інших країнах для лікування когнітивних розладів, включаючи хворобу Альцгеймера. Зважаючи на те, що церебралін не має доказовості клінічної ефективності, він був виключений із списку Державного формуляра України 5 випуску станом на 29.03.2013 року. Вказані зміни у ДФ п'ятого видання свідчать, що Україна поступово, але впевнено використовує досвід Європи у забезпеченні хворих церебропротекторами.

Які ж причини неефективності застосовуваних нейропротекторів при клінічних випробуваннях? При аналізі клінічних результатів допускалася різна тривалість терапевтичного вікна для введення нейропротекторного препарату: часові рамки коливались від 12 до 48 год із середнім проміжком часу до початку лікування – 14 год (Kidwell C.S. et al., 2001). Нейропротекторні препарати ефективні, якщо вони призначаються на доклінічному етапі в перші 4 години після розвитку інсульту. Природно, фармацевтичні компанії та їх консультанти зацікавлені в розширенні рамок терапевтичного вікна >6 год, але за таких умов ефективність нейропротекції знижується. Не оцінювався також режим дозування, за якого досягався терапевтичний ефект препарату. Не враховувався період оцінки результатів випробування. У багатьох неуспішних випробуваннях нейропротекторів оцінка результатів варіює від 1 тижня до 1 року, в більшості випадків – через 90 діб. Водночас лікування, при якому підлягає оцінці дія нейропротекторів, продовжується всього 72 год. У разі більш тривалого періоду діють багато інших факторів: супутні захворювання, ускладнення інсульту, інтенсивність реабілітаційних заходів.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Доведено, що вітчизняний фармацевтичний ринок наповнений препаратами пірацетаму та церебраліну. В Україні станом на 1 лютого 2012 року зареєстровано 54 найменування препаратів, що містять пірацетам і 7 варіантів церебраліну в залежності від дози. Найбільш споживаним препаратом у групі церебропротекторів за період 2008-2011 рік в натуральних одиницях є пірацетам та пірацетам в комплексі з цинаризином, а гідролізати та деревати (церебралін) – знаходяться на останніх місцях за об'ємом споживання, так як ціна препаратів є високою. Аналіз даних про клінічні дослідження показав, що на даний час немає нових клінічних досліджень після 2006 року, систематичних

Таблиця 2
ПРОВЕДЕНИЙ ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ ПРИ ГІП

№ з/п	Показання до застосування	Дослідження	Рік проведення	К-сть пацієнтів	Доза препарату	Ефективність	Висновок	Джерело
1	Ефективність церебралізу при лікуванні гострого ІІ	CASPA є клінічним дослідженням ІV фази	з вересня 2005 року по вересень 2009 року	1070	30 мл церебралізу щодня, що вводяться в/в протягом 10 діб	зниження рівня смертності в групі прийому церебралізу з легким перебігом інсульту на 1,3 % порівняно з групою плацебо та на 9,7 % у хворих з середнім та тяжким перебігом.	Результат, отриманий у дослідженні, вказує на те, що церебралізін може надавати позитивний ефект у пацієнтів з більш важкими формами інсульту	[2]
2	Ефективність церебралізу при ІІ в басейні середньої мозкової артерії	подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне випробування	2001 рік	146	церебралізін призначили по 50 мл/добу з тривалістю лікування 21 день	кількістю летальних результатів – 7,7 %, які отримували церебралізін, проти 8,82 % в групі, які отримували плацебо	жоден зі 146 обстежуваних не показав покращень стану при прийомі препарату церебралізін	[8]
3.	Ефективність церебралізу у гострому періоді першого в житті ішемічного інсульту	багатоцентрове відкрите дослідження	2009 рік	165	20 мл/день, 10 днів, початок у перші 24 год	з огляду на невеликий розмір вибірки, дослідження потребують додаткової перевірки.	більш швидке та повне відновлення рухових та мовних функцій у групі церебралізу.	[5]
4	Ефективність церебралізу при гострому ішемічному інсульті	багатоцентрове відкрите порівняльне дослідження	2006 рік	277	10 мл/добу протягом 10 діб	за шкалою NIHSS (оцінка тяжкості інсульту) у групі церебралізу ефективність показників – $6,1 \pm 4,1$, у контролі – $4,9 \pm 3,4$, $p < 0,05$	якщо оцінка за шкалою менше 10 балів то ймовірність сприятливого результату через рік складає 70 %. Але різниця між контролем і церебралізом є незначною.	[4]

оглядів та мета-аналізів рівня доказовості «А». Але результати аналізу стверджують, що пірацетам проявляє помірний церебропротекторний ефект у хворих з когнітивними порушеннями після кардіохірургічних операцій. Проаналізовано 4 клінічні дослідження ефективності церебралізину при ГПІ. Самим довготривалим було дослідження CASTA, але навіть воно не показало вираженої ефективності препарату при гострому ІІ, адже препарат знижував рівень смертності тільки на 9 % при тяжких формах інсульту і фатальні побічні реакції становили 5,3 %. У більшості країн світу, включаючи США і країни Західної Європи, пірацетам та церебралізін не зареєстровані як лікарські препарати та віднесені до БАДів, оскільки їх ефективність не доведена в контрольованих клінічних дослідженнях. Актуальним є проведення пошуку доказової бази інших церебропротекторів, наприклад, Цитиколіну, Солкосерилу, Вінпоцетину та проведення фармакоекономічного порівняльного аналізу при застосуванні препаратів цієї групи.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Віничук С. М. Нейропротекція в гострий період ішемічного інсульту: аналіз причин не-ефективності нейропротекторів при клінічних випробуваннях / С. М. Віничук // Український медичний часопис. – 2008. – Т. 65, № 6. – С. 5-11.
2. Исследования Casta: новые доказательства эффективности церебрализина при остром ишемическом инсульте / Медична газета «Здоров'я України». – 2011. – № 6 (259). – С. 5 - 6.
3. Коваль Н. І. Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів, що містять пірацетам, представлених на українському та російському фармацевтичних ринках / Н. І. Коваль, І. М. Кліщ // Фармацевтичний менеджмент і маркетинг – 2012. – № 3. – С. 99-101.
4. Скворцова В. И. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств / В. И. Скворцова, Е. А. Петрова, О. С. Брусов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – т. 110, № 7. – С. 35-40.
5. Яворська В. О. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція / В. О. Яворська, Ю. В. Фломін // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 36.
6. Cordonnier C. Global variation in stroke burden and mortality : estimates from monitoring / C. Cordonnier, D. Leys // Pract Neurol. – 2008. – № 8 (4). – P. 263-724.
7. Guyatt, G. H. Grades of recommendation for antithrombotic agents / G. H. Guyatt, D. J. Cook // American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. – 2008 Aug. – № 134(2) – P.473.
8. Ladurner G. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial / G. Ladurner, P. Kalvac. // Neural Transmission. – 2005. – № 112 (3) – P. 415
9. PASS II: Piracetam Acute Stroke Study II // Stroke. – 2001. – № 32(5). – P. 1449.
10. Piracetam for Acute Ischemic Stroke [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ResultsPage.asp>
11. Flicker L. Piracetam for dementia or cognitive impairment / L. Flicker, J. Grimley Evans // Cochrane Database of Systematic Reviews – 2001. – № 12. – P. 3-8.
12. Creener J. Pharmacological treatment for aphasia following stroke (Cochrane review). In: The Cochrane Library. Issue 2, 2003. – P. 237

УДК 616.1: 615.03: 614.27

Л. В. Яковлева, А. В. Рыбка

**ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЯ В АСПЕКТЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ: ЦЕРЕБРОЛИЗИН И ПИРАЦЕТАМ**

В ходе работы мы определили потребления ноотропных препаратов в Украине в натуральных единицах, в частности проследили тенденцию потребления препаратов пирацетама и церебролизина. Проанализировали доказательную базу эффективности пирацетама и церебролизина при лечении острого ишемического инсульта (ОИИ). Наиболее потребляемым препаратом в группе ноотропов за период 2008-2011 год в натуральных единицах является пирацетам и пирацетам в комплексе с циннаризином. В большинстве стран мира, включая США и страны Западной Европы, пирацетам и церебролизин не зарегистрированы как лекарственные препараты и отнесены к БАДам, поскольку их эффективность не доказана в контролируемых клинических исследованиях.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, пирацетам, церебролизин, клинические исследования, мета-анализ.

UDC 616.1: 615.03: 614.27

L. V. Iakovleva, A. V. Rybka

**CEREBROPROTEKSIYA IN ASPECTS EVIDENCE-BASED
MEDICINE: CEREBROLYSIN AND PIRACETAM**

During work we have identified the consumption of nootropics in Ukraine in physical units, including to trace the trend of consumption of drugs piracetam and cerebrolysin. Searched for the evidence base of piracetam for cognitive impairment and identify the effectiveness of piracetam and cerebrolysin the treatment of acute ischemic stroke (AIS). Piracetam, piracetam in combination with cinnarisin were leaders of consumption (in number of packings) during 2008-2011 years in Ukraine. In most countries, including the USA and Western Europe, piracetam and cerebrolysin not registered as drugs and refers to the biological active additives.

Key words: acute ischemic stroke, piracetam, cerebrolysin, clinical trials, meta-analysis.

Адреса для листування:

61001, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Кафедра фармакоекономіки НФаУ.

Тел. 752-03-47

E-mail: ph-econom@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:

22.11.2013