



Тромболитическая терапия — единственный метод лечения пациентов с ишемическим инсультом, имеющий доказанную безопасность и эффективность. Однако даже в развитых странах применение этого метода по ряду причин ограничено. В связи с этим в центре внимания оказались нейропротекторы «многовекторного» действия — церебролизин и цитиколин

# Ишемический инсульт и нейропротекторы «многовекторного» действия

## В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ — ЦЕРЕБРОЛИЗИН

Препарат представляет собой смесь низкомолекулярных нейропептидов и свободных аминокислот, полученных путем стандартизованного ферментативного расщепления органического белка. В опытах *in vitro* препарат продемонстрировал способность инициировать нейрогенез, уменьшать объем ишемизированной мозговой ткани, стимулировать пролиферацию, дифференциацию и направленную миграцию клеток-предшественниц нейронов.

В экспериментах на крысах применение церебролизина ассоциировалось с существенным улучшением неврологических исходов инсульта и усилением нейрогенеза в ишемизированном мозге животных.

Результаты небольших плацебо-контролируемых клинических испытаний свидетельствуют о безопасности и положительном влиянии терапии церебролизином на восстановление двигательных и речевых функций. Такие же результаты получены и в ранних масштабных плацебо-контролируемых исследованиях.

Учитывая недостатки дизайна данных исследований (неадекватный выбор терапевтического окна, отсутствие целенаправленного отбора пациентов, выбор конечных точек с недостаточной чувствительностью),

полученные результаты не давали объективного представления об эффективности препарата.

Поэтому в 2005 г. началось тщательно спланированное, не имеющее вышеперечисленных недостатков крупное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia — Лечение острого инсульта церебролизином в Азии). Критериями включения пациентов в исследование служили: клинический диагноз острого гемисферного ишемического инсульта, подтвержденный данными КТ и МРТ; неврологический дефицит от 6 до 22 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) и первые 12 ч от начала заболевания. В качестве первичной конечной точки эффективности был принят клинический исход через 90 дней, который определяли по комбинированному показателю, включавшему оценку по трем шкалам: шкале NIHSS (0–1 балл), модифицированной шкале Рэнкина (0–1 балл) и индексу Бартель (95–100 баллов).

Как и предполагалось, исследование подтвердило безопасность препарата. Но вопреки ожиданиям, результаты CASTA свидетельствовали об отсутствии достоверных различий между группой церебролизина и плацебо-

группой в отношении первичной конечной точки исследования. По данным дополнительного анализа у пациентов со среднетяжелым и тяжелым инсультом (>12 баллов по шкале NIHSS) смертность на фоне приема церебролизина была почти на 10% ниже по сравнению с таковой в группе плацебо. К тому же, на 90-й день наблюдения в группе активной терапии по сравнению с контрольной отмечено достоверный регресс неврологического дефицита (3 балла по шкале NIHSS).

На основании полученных результатов и учитывая характер действия церебролизина, исследователи пришли к выводу, что изучение потенциальных позитивных эффектов препарата следует продолжить, сфокусировав внимание на пациентах с более тяжелыми формами инсульта, и по возможности проводить более длительный курс лечения церебролизином. По их мнению, такой подход «позволит проявить препарату не только нейропротекторные, но и нейрогенераторные свойства, улучшит ход нейрореабилитации, а, следовательно, и долгосрочные исходы после ишемического инсульта».

## ЦИТИКОЛИН: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

В отличие от церебролизина цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин или ЦДФ-холин) состоит из цитидина и холина, соединенных

дифосфатным мостиком, и по сути является сырьем для синтеза фосфатидилхолина — основного компонента мембран нейронов.

При изучении эффекта цитиколина в экспериментальной модели ишемического инсульта было установлено, что применение препарата в острый период ишемии способствует уменьшению размеров инфаркта мозга и неврологического дефицита, увеличению выживаемости нейронов и положительно влияет на способность животных к обучению, тогда как использование цитиколина в более поздние сроки значительно улучшает двигательное и функциональное восстановление.

Столь же обнадеживающими оказались и результаты ранних клинических исследований и, в частности, среднего по величине (N=272) многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического испытания с применением цитиколина (1000 мг/сут в/в), проведенного в 80-х годах прошлого столетия в Японии. Данные этого исследования свидетельствовали о том, что на 14-й день от начала заболевания значимое улучшение по японской шкале комы (Japanese Coma Scale) было отмечено у 52% пациентов, в лечении которых применяли цитиколин, и лишь у 26% получавших плацебо.

В 90-х годах многоцентровые рандомизированные клинические испытания цитиколина при остром и подостром инсульте были проведены в США.

В ходе первого из них (Цитиколин 001) оценивали безопасность и эффективность трех доз цитиколина (500, 1000 и 2000 мг/сут перорально) по сравнению с плацебо у 259 пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым инсультом, госпитализированных в первые 24 ч с момента появления симптомов заболевания. Полученные данные подтвердили, что из трех изученных доз только две (500 и 2000 мг) ассоциировались с удвоением шансов на положительный исход (как неврологический, так и функциональный).

Во втором клиническом испытании (Цитиколин 007) с участием 394 пациентов с ишемическим инсультом, госпитализированных в первые 24 ч от начала заболевания, изучали эффективность цитиколина в дозе 500 мг по сравнению с плацебо. Результаты этого исследования показали отсутствие эффекта лечения, что авторы связали с более высокой частотой случаев легкого инсульта в группе плацебо. По данным дополнительного исследования было установлено, что в подгруппе пациентов с более тяжелым инсультом (исходная оценка по NIHSS  $\geq$  8 баллов) терапия цитиколином достоверно повышала вероятность полного или практически полного восстановления.

В третьем клиническом испытании (Цитиколин 010) с участием 100 пациентов

с умеренно тяжелым и тяжелым инсультом, которые были госпитализированы в первые 24 ч от начала заболевания, изучали влияние цитиколина в дозе 500 мг на эволюцию очага ишемии по данным магнитно-резонансной томографии. Влияние оказалось положительным: по прошествии 12 нед с момента поступления в клинику объем очага увеличился на 180% в группе плацебо и лишь на 34% в группе цитиколина, а по сравнению с концом 1-й недели к концу 12-й недели объем очага уменьшился в среднем на 7 см<sup>3</sup> в контрольной группе и на 17 см<sup>3</sup> в группе активного лечения. И при этом обнаружена прямая связь между уменьшением объема очага и значительным регрессом неврологического дефицита (снижение оценки по шкале NIHSS не менее чем на 7 баллов).

## Исследователи пришли к выводу, что изучение потенциальных позитивных эффектов церебролизина следует продолжить

В четвертом достаточно крупном (N=899) рандомизированном, плацебо-контролируемом клиническом испытании (Цитиколин 018) изучали эффективность лечения цитиколином в дозе 2000 мг/сут перорально у пациентов с умеренно тяжелым или тяжелым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии и выраженным гемипарезом (исходная оценка по шкале NIHSS — не менее 8 баллов). Как и в предыдущих испытаниях, частота нежелательных явлений оказалась одинаковой в обеих группах. Следует отметить, что цитиколин не вызывал серьезных побочных эффектов. Но согласно полученным данным применение препарата не способствовало ни значительно уменьшению неврологического дефицита (как минимум на 7 баллов по шкале NIHSS), ни снижению летальности.

Из-за отрицательных результатов спонсор испытания Цитиколина 018 отказалась от дальнейшей разработки препарата и передала права на него другой компании. Однако это не помешало исследователям провести мета-анализ четырех упомянутых выше испытаний.

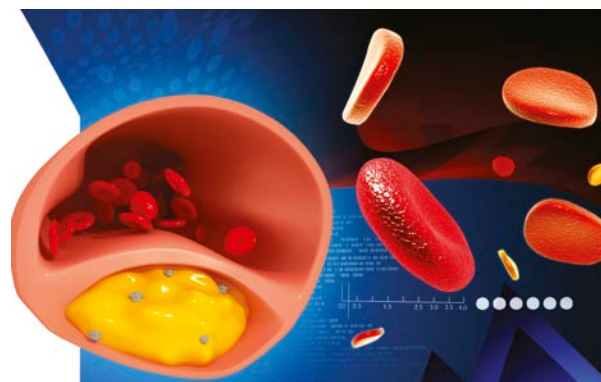
### Выводы

Анализ, в частности, показал, что у пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым ишемическим инсультом лечение цитиколином

в дозе 2000 мг/сут, начатое в первые 24 ч, повышает вероятность полного восстановления через 90 дней.

Результаты метаанализа послужили основанием для проведения масштабного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke), посвященного изучению безопасности и эффективности цитиколина в дозе 2000 мг/сут (в течение первых 3 дней внутривенно, затем — перорально).

В исследование включили пациентов в возрасте от 18 лет с острым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, развившимся в течение 24 ч и подтвержденным данными нейровизуализации; при этом неврологический дефицит должен был составлять не менее 8 баллов по шкале NIHSS.



Первичной конечной точкой эффективности служил клинический исход через 90 дней, который, как и в исследовании CASTA, оценивали с помощью комбинированного показателя.

Исследование ICTUS подтвердило безопасность препарата и не выявило достоверных различий между группой цитиколина и группой плацебо при оценке первичной точки эффективности.

Однако данные подгруппового анализа свидетельствовали о большей эффективности цитиколина у пациентов в возрасте старше 70 лет с инсультом умеренной тяжести (< 14 баллов по шкале NIHSS) и у лиц, которым не проводили тромболизис.

По мнению авторов исследования ICTUS, различия, обнаруженные при анализе подгрупп, указывают «на важное место цитиколина в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом, не получающих тромболитическую терапию». Объединение результатов ICTUS с данными других многоцентровых плацебо-контролируемых исследований подтвердило достоверное уменьшение степени инвалидизации у больных с ишемическим инсультом, которые принимали цитиколин в течение не менее 6 нед.

Ламара Львова, канд. биол. наук