



Мультимодальная нейропротекция в экспериментальных и клинических исследованиях. Новые результаты и ближайшие перспективы

17 июня в г. Зальцбурге (Австрия) состоялся научный симпозиум «18-я международная медицинская встреча на Мондзее» (18-th International Mondsee Medical Meeting). Мондзее – крупное горное озеро в живописном районе Австрийских Альп, на берегу которого расположен центральный офис фармацевтической компании EVER Neuro Pharma – спонсора мероприятия и производителя хорошо известного украинским неврологам препарата Церебролизин. Здесь же проводились и предыдущие встречи. Выбор г. Зальцбурга для проведения симпозиума в этом году был не менее удачным. Уютный живописный город, в котором родился, жил и творил всемирно известный композитор Вольфганг Амадей Моцарт, подарил гостям много приятных впечатлений. International Mondsee Medical Meeting посвящен важным направлениям практической и исследовательской неврологии – нейропротекции и реабилитации при мозговом инсульте. Участники встречи прослушали доклады авторитетных ученых из Германии, Австрии, Франции, США, Израиля и Румынии. Шесть содержательных лекций отразили новейшие данные в области изучения различных нейропротекторных вмешательств при ишемическом повреждении мозга.

Matthias Endres (Charite-Universitätsmedizin, г. Берлин, Германия) рассмотрел концепцию мультимодальной регенеративной терапии инсульта.



– Мозговой инсульт остается острой проблемой здравоохранения во всем мире, приводит к значительным социальным и экономическим потерям, однако в настоящее время лишь единичные виды вмешательств имеют уровень доказательств А по способности снижать смертность и степень инвалидизации при данной патологии. Это тромболитис, прием ацетилсалициловой кислоты (АСК),

госпитализация в специализированное инсультное отделение (stroke unit) и декомпрессионная гемикраниэктомия при злокачественном течении ишемического инсульта.

Нейропротекторные свойства при остром инсульте в экспериментах продемонстрировали свыше 1 тыс. молекул, однако более 150 клинических исследований не увенчались успехом. Очевидно, для преодоления барьера между экспериментом и клиникой необходимо пересмотреть наши знания о патофизиологии ишемического повреждения мозга. Большинство сосудистых, метаболических и нейромедиаторных механизмов, которые запускаются при церебральной ишемии, носят разрушительный характер, но некоторые из них могут иметь потенциал нейрогенерации и нейропротекции. Наша задача – использовать этот потенциал для улучшения клинических исходов инсульта. К основным эндогенным механизмам восстановления после инсульта относятся стабилизация кровоснабжения и метаболизма мозговой ткани, компенсация (поведенческая, функциональная), адаптивная пластичность и регенерация. Экспериментальные стратегии стимулирования регенерации нервной ткани направлены на три основных мишени – нейроны, глиальные клетки и сосуды.

Определенные надежды возлагаются на исследования факторов нейрогенеза, детерминации стволовых клеток нервной ткани в зрелые нейроны и глиоциты. В эксперименте G. Kronenberg и соавт. (2005) подтвержден факт нейронального митоза, стимулированного фактором E2F2. Определен фактор детерминации глиальных клеток,

получивший название Nestin-eGFP (G. Kronenberg et al., 2005; Li et al., 2008).

В 2006 г. благодаря работам K. Gerzt и соавт. стало известно, что постинсультный ангиогенез может стимулировать нейрогенерацию. Новая задача исследователей – определить механизмы, посредством которых формирование новых сосудов ускоряет восстановление после инсульта при уже состоявшейся гибели нейронов.

В экспериментах на животных показано, что физическая активность способствует пролиферации стволовых эндотелиальных клеток, которые могут оказывать нейропротекторное действие за счет усиленного синтеза эндотелиального релаксирующего фактора – NO. Клинические исследования подтвердили факт роста числа циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников во время занятий спортом у пациентов группы высокого сердечно-сосудистого риска (Laufs et al., 2004).

Продолжается изучение молекулярных и нейротрансмиттерных механизмов постинсультного снижения исполнительных функций, ангедонии и депрессии. Причиной постинсультной депрессии может быть потеря большой массы дофаминергических нейронов в среднем мозге, обнаруженная на животной модели инсульта. В экспериментах показано, что инсульт влечет за собой нарушения всех видов нейротрансмиттерной связи лимбической системы и подкорковых структур с корой больших полушарий: ацетилхолин-, норадрен-, серотонин- и дофаминергической. Эти нарушения могут становиться причиной когнитивного дефицита и депрессии. В настоящее время изучаются стратегии нейромодуляции, включающие назначение препаратов с серотонинергическим (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС), норадренергическим (ребоксетина), дофаминергическим (леводопа, агонистов дофамина) эффектами, а также моноаминов (амфетаминов) и предшественников холина. Например, препарат группы СИОЗС флуоксетин, помимо собственно антидепрессивного эффекта, способствует восстановлению двигательных функций и активизации пациентов, перенесших инсульт (Pariante et al., 2001).

Еще одна перспективная группа средств нейрорепаративной терапии – препараты с нейротрофической активностью, из которых самым изученным на данный момент является Церебролизин.

Таким образом, в настоящее время параллельно изучаются различные стратегии нейрореабилитации, направленные на стимуляцию одних и тех же восстановительных процессов в центральной нервной системе. Возможности каждой из стратегий еще предстоит оценить в контролируемых клинических исследованиях.

Профессор Natan Bornstein (руководитель инсультного отделения Tel-Aviv Medical Center, Израиль) представил дизайн и результаты многоцентрового клинического исследования CASTA, в котором изучались безопасность и эффективность Церебролизина при остром инсульте.



– По дизайну CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Trial Asia) – рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, цель которого состояла в оценке безопасности и клинической эффективности курса из 10 ежедневных инфузий Церебролизина по 30 мл по сравнению с соответствующими показателями при применении плацебо.

Пациентов 18–85 лет с клиническим диагнозом острого полшарного ишемического инсульта (ИИ) рандомизировали в первые 12 ч от момента появления симптомов для получения внутривенных инфузий 30 мл Церебролизина или 30 мл плацебо 1 р/день в течение 10 дней. Церебролизин или плацебо присоединяли к стандартной терапии ИИ, включавшей прием АСК в дозе 100 мг/сут. Оценка эффективности терапии осуществлялась по модифицированной шкале Rankin (mRS), индексу Barthel (BI) и шкале тяжести инсульта NIHSS. Безопасность лечения оценивали по частоте побочных эффектов.

В исследовании приняли участие 1070 пациентов в 51 клиническом центре стран Азии. 529 больных распределили в группу Церебролизина, 541 пациента – в группу плацебо. Исходная тяжесть инсульта по NIHSS у участников исследования составляла от 6 до 22 баллов.

По первичной конечной точке – комбинированному исходу по mRS, BI и NIHSS на 90-й день наблюдения – достоверных различий между группами получено не было. Нижняя граница доверительного интервала составила 0,4707 (p=0,4953), следовательно, результаты не подтвердили явно-го преимущества Церебролизина.

Однако при интерпретации предварительных результатов исследователи отметили тот факт, что у большинства участников инсульт был легким или средней тяжести (медиана оценок по NIHSS 9 баллов). Больные с легким инсультом, как правило, хорошо восстанавливаются даже без нейропротекторного лечения. Наблюдается так называемый эффект потолка, при котором невозможно продемонстрировать значительное улучшение за счет применения дополнительных методов терапии.

Дополнительный анализ в подгруппах больных с исходной оценкой по NIHSS ≤7, 8–12 и >12 баллов показал выраженную тенденцию к положительному эффекту Церебролизина у пациентов с оценкой по NIHSS >12 баллов (125 пациентов) по сравнению с соответствующим показателем у участников из группы плацебо (121 пациент) (относительный риск (ОР) 1,2724; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,9719–1,6657). Анализ исходов по mRS также выявил сильную тенденцию к улучшению исхода на фоне применения Церебролизина у пациентов с оценкой тяжести ИИ по NIHSS >12 баллов (ОР 1,2668; 95% ДИ 0,9044–1,7744).

Таким образом, в общей популяции участников исследования Церебролизин не продемонстрировал статистически значимых преимуществ, что можно объяснить вышеописанным эффектом потолка. Однако при проведении субанализа по тяжести инсульта продемонстрирована сильная тенденция к позитивному эффекту препарата у больных самой тяжелой подгруппы.

Как и в предыдущих клинических исследованиях, Церебролизин хорошо переносился. Частота нежелательных явлений не различалась между группами. Церебролизин отметили по причине побочных эффектов у 5,3% больных, плацебо – у 6,5%. При анализе общей популяции больных общая смертность была на 1,3% ниже в группе Церебролизина по сравнению с таковой в группе плацебо и достоверно ниже (на 9,7%) в подгруппе пациентов с оценкой по NIHSS >12 баллов (20,2% – в группе плацебо, 10,5% – в группе Церебролизина; p<0,05).

С учетом выраженного положительного влияния Церебролизина на исходы инсульта в подгруппе пациентов с оценкой по NIHSS >12 баллов был сделан вывод о необходимости спланировать следующее исследование с видоизмененным протоколом, в котором предполагается получить статистически достоверный результат от применения данного нейропротектора. В будущем исследовании предполагается применять более высокие дозы Церебролизина (50 мл/сут), продлить лечение в восстановительном периоде инсульта для достижения лучших исходов, а также сузить критерии отбора пациентов для исключения больных с легким инсультом.

Wilfried Lang (Hospital St. John of God, Department of Neurology, г. Вена, Австрия) представил результаты клинического исследования, в котором изучали эффективность и безопасность Церебролизина при его назначении в комбинации с внутривенным тромболитисом у пациентов с острым ИИ.



– В проспективное плацебо контролируемое двойное слепое исследование были включены 119 пациентов с диагнозом острого полшарного ИИ, у которых время госпитализации позволяло провести внутривенный тромболитис. 60 пациентов были рандомизированы в группу Церебролизина, 59 – в группу плацебо. По исходной тяжести инсульта существенных различий

между группами Церебролизина и плацебо не было: оценка по mRS составляла в среднем 4,08 и 4,07 балла соответственно, оценка по NIHSS – 12,3±5,39 и 11,0±5,44 соответственно. Время от появления первых симптомов инсульта до инфузии rt-PA составило в среднем 142,4 мин в группе Церебролизина и 133,4 мин в группе плацебо. Церебролизин вводили по 30 мл ежедневно в течение 10 дней. Первую

инфузию данного препарата в дозе 30 мл проводили сразу после завершения введения rt-PA. Пациенты контрольной группы получали инфузии физиологического раствора, первую из них также проводили сразу после завершения тромболитика.

Первичной целью исследования было определить степень влияния Церберолизина в комбинации с тромболитиком на функциональный исход по шкале mRS на 90-й день от начала лечения. Вторичными критериями эффективности служило количество пациентов с хорошими исходами по NIHSS, mRS и BI на 2, 5, 10, 30-й и 90-й день терапии. Кроме того, на 90-й день проводили оценку по шкале исходов Глазго (GOS).

Исход по NIHSS считался хорошим при уменьшении тяжести инсульта как минимум на 6 баллов относительно исходной оценки, а также при достижении максимальной редукции симптомов инсульта (оценка по NIHSS 0-1 балл). Хороший функциональный исход констатировали при оценке по mRS 0-1 балл (полное отсутствие неврологического дефицита или незначительный дефицит, не приводящий к дезадаптации больного), а также при оценке по GOS 1 балл (полная независимость больного в быту при возможном наличии минимального неврологического или когнитивного дефицита) и при значении BI >90.

На 90-й день между группами не наблюдалось статистически достоверных различий исходов инсульта по mRS, то есть по первичной конечной точке продемонстрировать преимущества Церберолизина не удалось. Однако на 2, 5, 10-й и 30-й день терапии в группе Церберолизина было достоверно больше пациентов, которые восстанавливались с хорошим исходом по NIHSS. Аналогичные тенденции к улучшению, не достигавшие уровня статистической достоверности, выявлены при проведении анализа исходов на 2, 5, 10-й и 30-й день терапии по mRS и BI. Таким образом, несмотря на отсутствие достоверных преимуществ к 90-му дню терапии, Церберолизин в сочетании с внутривенным тромболитиком все же ускорял восстановление больных после инсульта.

Сочетание тромболитика и 10-дневного курса инфузий Церберолизина было безопасным. Смертность в группе Церберолизина составила 7,3%, в группе плацебо — 6,8% (различия недостоверны); частота клинически значимых вторичных внутримозговых кровоизлияний — 2 и 3% соответственно (различия недостоверны). Частота побочных эффектов, в том числе серьезных, не различалась между группами.

Didier Leys (Universite Lille Nord de France, Франция) провел анализ результатов клинических исследований с целью определить, какие из существующих методов лечения острого ИИ действительно способствуют снижению смертности при данной патологии.



— Следует отметить, что в клинических исследованиях, посвященных лечению острого ИИ, показатель смертности является скорее критерием безопасности исследуемого вмешательства, чем его эффективности. Лечение, которое снижает смертность, является действительно ценным только в том случае, если оно не увеличивает число пациентов с плохими функциональными исходами инсульта,

то есть зависимых от посторонней помощи инвалидов. Кроме того, необходимо учитывать эффективность терапевтической стратегии в пересчете на количество больных, у которых она может быть использована, и с учетом числа предотвращенных смертей на 1 тыс. пролеченных пациентов.

По результатам анализа проведенных к настоящему времени клинических исследований, в которых оценивался показатель смертности при остром ИИ, 4 вмешательства: госпитализация в инсультное отделение, назначение АСК, внутривенный тромболитик rt-PA, а также декомпрессионная гемикраниэктомия при злокачественном течении инфаркта мозга — повышают выживаемость пациентов и вероятность исхода без инвалидизации. Среди перечисленных подходов только лечение в stroke unit и гемикраниэктомия статистически достоверно снижают смертность от ИИ. Для АСК и внутривенного тромболитика влияние на смертность не доказано. Положительное влияние на выживаемость больных и функциональный исход ИИ также не подтверждено для интервенционных методов лечения (тромбэктомии и внутриартериального тромболитика), гипотермии головного мозга и медикаментозной нейропротекции.

Прием АСК предотвращает 12 смертей или случаев инвалидности вследствие ИИ (комбинированный исход) на 1 тыс. пролеченных пациентов, внутривенный тромболитик rt-PA в первые 3 ч от появления симптомов инсульта — 143 случая; тот же тромболитик, но в пределах 4,5-часового терапевтического окна — 71 случай; лечение в stroke unit — 50 случаев, а декомпрессионная гемикраниэктомия спасает жизнь каждому второму пациенту со злокачественным течением инфаркта мозга. Однако с учетом всех противопоказаний и ограниченный АСК может быть назначена примерно 80% всех пациентов; кандидатами на тромболитик, даже с учетом расширенного до 4,5 ч терапевтического окна, являются максимум 10% больных, а гемикраниэктомия применяется только в нейрохирургических стационарах по узким показаниям. Только

госпитализация в инсультное отделение не имеет противопоказаний и ограничений, однако даже в развитых странах не все пациенты с ИИ попадают в специализированные инсультные блоки.

Несложно подсчитать, что в условной популяции из 1 млн человек с частотой инсульта 2400 случаев в год прием АСК предотвращает 23 смерти или инвалидности от инсульта в год, тромболитик — 34 события, лечение в инсультном отделении — 120 событий. Гемикраниэктомия является самым эффективным вмешательством в отношении влияния на смертность, но применяется лишь в единичных случаях, поэтому не влияет на общую статистику исходов ИИ.

Michael Chopp (Henry Ford Hospital, г. Детройт, США) обобщил данные о нейротрофических и нейропротекторных свойствах Церберолизина.



— В США только 5% пациентов с острым ИИ получают патогенетическое лечение методом внутривенного тромболитика в первые 3 ч от появления симптомов. Очевидна острая необходимость в разработке новых стратегий нейропротекции, которые можно применять в первые дни и недели от начала инсульта. Эти стратегии могут быть направлены на стимулирование ангиогенеза, синаптогенеза и нейрогенеза в головном мозге и использовать клеточные или медикаментозные агенты. Клеточная терапия (использование стволовых клеток) демонстрирует обнадеживающие результаты в экспериментах, однако имеет существенные ограничения по безопасности. При внутриартериальном введении клетки могут вызывать тромбозы; введение стволовых клеток требует проведения иммуносупрессии; есть мнение, что стволовые клетки могут становиться источниками развития злокачественных опухолей.

Клеточная терапия (использование стволовых клеток) демонстрирует обнадеживающие результаты в экспериментах, однако имеет существенные ограничения по безопасности. При внутриартериальном введении клетки могут вызывать тромбозы; введение стволовых клеток требует проведения иммуносупрессии; есть мнение, что стволовые клетки могут становиться источниками развития злокачественных опухолей.

Большинство исследований посвящены медикаментозной нейропротекции. Из сотен молекул, которые изучались в качестве перспективных нейропротекторов, лишь единицы продемонстрировали эффективность в экспериментах и в клинике. Одним из таких препаратов является Церберолизин — уникальное лекарственное средство природного происхождения (гидролизат мозга свиньи), содержащее нейрпептиды, которые сходны по своей структуре с нейрорегуляторными и нейротрофическими факторами организма человека и способны проникать через гематоэнцефалический барьер.

Церберолизин является мультимодальным нейропротектором, показавшим во многих экспериментальных исследованиях положительное влияние на механизмы нейропластичности и нейрогенеза как в интактном головном мозге, так и на моделях его ишемического повреждения. Было показано, что Церберолизин усиливает экспрессию факторов ангиогенеза VEGF и ANG-1 эндотелиальными клетками сосудов головного мозга, стимулирует нейрогенез (Chen et al., 2005), способствует миграции и дифференциации нейробластов в зрелые нейроны и олигодендроциты in vitro (Zhang et al., 2010). Предполагается, что перечисленные эффекты Церберолизина реализуются посредством активации общего для нейрорепаративных процессов генно-молекулярного сигнального пути, получившего название Sonic-hedgehog (Shh) (A.P. McMahon, 2000).

В настоящее время проводятся и планируются новые клинические исследования для изучения влияния Церберолизина на исходы инсульта у человека.

Dafin F. Muresanu (Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Румыния) представил дизайн и результаты клинического исследования CARS, в котором Церберолизин впервые показал достоверное положительное влияние на функциональные исходы в раннем постинсультном периоде.



— Церберолизин — единственный из применяемых на практике препаратов, содержащий активные фрагменты важнейших нейротрофических факторов, таких как GDNF, CNTF, IGF1, IGF2 и др. Мультимодальное действие Церберолизина базируется на четырех основных процессах, которые обеспечивают защиту и репарацию нервной ткани при острых нарушениях мозгового кровообращения, — нейротрофике, нейропротекции, нейропластичности и нейрогенезе. Церберолизин проявляет свойства нейропротектора в остром периоде инсульта через модуляцию патологических каскадов эксайтотоксичности, воспаления, апоптоза, окислительного стресса и др., а также стимулирует эндогенные процессы нейрорепарации — нейротрофику, нейропластичность и нейрогенез в восстановительном периоде. Таким образом, Церберолизин является единственным препаратом, который можно применять и как нейропротектор в остром периоде инсульта, и в качестве стимулятора естественных

нейротрофику, нейропротекции, нейропластичности и нейрогенезе. Церберолизин проявляет свойства нейропротектора в остром периоде инсульта через модуляцию патологических каскадов эксайтотоксичности, воспаления, апоптоза, окислительного стресса и др., а также стимулирует эндогенные процессы нейрорепарации — нейротрофику, нейропластичность и нейрогенез в восстановительном периоде. Таким образом, Церберолизин является единственным препаратом, который можно применять и как нейропротектор в остром периоде инсульта, и в качестве стимулятора естественных



механизмов восстановления при курсовом назначении в рамках долгосрочной стратегии ведения постинсультных больных.

Многоцентровое рандомизированное плацебо контролируемое двойное слепое исследование II фазы CARS (Cerebrolysin and Recovery after Stroke) впервые продемонстрировало достоверное положительное влияние Церберолизина на функциональные исходы в раннем постинсультном периоде.

208 пациентов с ИИ в 11 клинических центрах распределены в группу Церберолизина (30 мл/сут) или плацебо. Первичной задачей исследования было продемонстрировать улучшение по шкале моторных функций руки (Action Research Arm Test — ARAT) на фоне инфузий Церберолизина по сравнению с соответствующим показателем при применении плацебо. Шкала ARAT прошла проверку в клинических исследованиях и является надежным инструментом динамической оценки степени улучшения моторных функций у пациентов с инсультом как при спонтанном восстановлении, так и на фоне проводимой терапии. Максимальная оценка по шкале ARAT — 57 баллов, что соответствует нормальному функционированию верхней конечности.

Критерии включения в исследование CARS: возраст 18-80 лет; подтвержденный нейровизуализацией супратенториальный ИИ с объемом очага >4 см³; начало инсульта за 24-72 ч до рандомизации, исходная оценка по ARAT <50 для руки на стороне гемипареза.

Длительность курса терапии Церберолизином составила 21 день, а общий период наблюдения за пациентами — 90 дней.

Первичным критерием эффективности служило улучшение по шкале ARAT в динамике. Вторичные критерии эффективности — увеличение скорости ходьбы, уменьшение тяжести инсульта по NIHSS, улучшение функциональных исходов по mRS, BI, опроснику качества жизни SF-36, коммуникативной шкале Goodglass и Kaplan и гериатрической шкале депрессии. Исходы по перечисленным шкалам оценивались на 1-3, 8-9, 15-16, 22-23, 42-й и 90-й день наблюдения.

В результате был отмечен статистически достоверный положительный эффект Церберолизина в отношении восстановления моторных функций паретичной руки (по шкале ARAT), функциональных исходов по mRS, BI, а также улучшения физического компонента качества жизни (PCS) по опроснику SF-36. Помимо этого, терапия Церберолизином положительно влияла на оценку тяжести инсульта по NIHSS, состояния психики больных по гериатрической шкале депрессии и коммуникативной сферы пациентов по шкале Goodglass и Kaplan.

Исследование CARS еще раз подтвердило хорошую переносимость Церберолизина. Частота серьезных побочных эффектов, связанных с лечением, составила 2,9% в группе Церберолизина против 6,7% в группе плацебо.

Таким образом, в исследовании CARS впервые получен достоверный клинический эффект Церберолизина в раннем постинсультном периоде. В период до 90 дней от начала инсульта Церберолизин показал способность улучшать моторные функции руки на стороне гемипареза, повышать общую активность больных, уменьшать степень их дезадаптации, снижать тяжесть афазии, постинсультной депрессии и повышать качество жизни.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

