ZU_2013_19.qxd 21.10.2013 15:35 Page 28

Нейропротекция в остром периоде ишемического инсульта

3–4 октября в г. Севастополе состоялась III Международная научно-практическая конференция «Клиническая кардионеврология». В рамках мероприятия член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор Михаил Александрович Пирадов и кандидат медицинских наук Дмитрий Владимирович Сергеев (отделение реанимации и интенсивной терапии Научного центра неврологии РАМН, г. Москва, РФ) представили доклад, посвященный вопросам нейропротекции в остром периоде ишемического инсульта.

– Ишемический инсульт (ИИ) является одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации во всем мире. В основе развития ИИ лежит гипоксия, возникшая вследствие локального снижения мозгового кровотока. В свою очередь, гипоксия запускает различные патофизиологические реакции, в том числе торможение синтеза белка, деполяризацию мембран и гибель нейронов.

Поиск эффективных методов лечения ИИ – одно из приоритетных направлений современной ангионеврологии. В настоящее время признаны перспективными только два стратегических подхода к ведению пациентов с ИИ: восстановление кровотока в закупоренной артерии, снабжающей пораженный участок головного мозга, и нейропротекция – защита нейронов в зоне гипоксии от ишемического повреждения.

Нейропротекция – это любая стратегия (как монотерапия, так и комбинированное лечение), которая прерывает или замедляет последовательность повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение, либо препятствует таковым (M.D. Ginsberg, 2009). На основании значительного количества накопленных данных были установлены патофизиологические основы нейропротекции и выявлены механизмы повреждения нервной ткани при ишемии, многие из которых стали потенциальными мишенями для терапевтического вмешательства. В целом точкой приложения того или иного нейропротекторного препарата может быть практически каждое звено патофизиологического каскада.

За последние 20 лет изучено более 100 активных веществ для лечения инсульта, на исследования и разработку которых было затрачено около 1 млрд долларов. Однако огромные денежные вложения так и не привели к созданию оптимального нейропротекторного препарата: на сегодня не существует лекарственного средства указанного профиля, эффективность которого доказана в исследованиях III фазы. Более того, ни один препарат не включен в американские или европейские рекомендации по лечению ИИ.

Экспериментальные исследования позволили получить доказательства того, что с помощью ранних нейропротекторных вмешательств можно уменьшить размер инфаркта головного мозга на 30-50%. Несмотря на то что терапевтическое влияние многих веществ было продемонстрировано в исследованиях на животных, случаи доказанной эффективности нейропротекторных препаратов в клинических условиях остаются весьма редкими. Объяснить несоответствие результатов испытаний на животных и исследований с участием пациентов с ИИ можно тем, что модели церебральной ишемии у животных, на которых выявлялась эффективность препаратов, не в полной мере отражают условия формирования инфаркта головного мозга у человека, поскольку в данном случае ИИ характеризуется значительной гетерогенностью. Под сомнение ставится адекватность размера выборки и дизайна доклинических исследований, в том числе объекты исследования и методы оценки эффективности.

На данный момент единственным нейропротектором с доказанными как в экспериментальных условиях, так и в клинических исследованиях эффективностью и безопасностью в лечении инсульта является цитиколин (Цераксон). Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) представляет собой мононуклеотид, опосредующий синтез структурных нуклеотидов клеточной мембраны. При пероральном приеме цитиколин быстро абсорбируется и в стенке кишечника и печени гидролизуется на холин и цитидин. Эти вещества поступают в системный кровоток, проникают через гематоэнцефалический барьер и заново соединяются, формируя в пределах центральной нервной системы цитиколин.

Цитиколин действует на целый ряд звеньев ишемического каскада, а также обладает нейрорепаративным эффектом (рис. 1). Являясь предшественником ацетилхолина, цитиколин обеспечивает усиление синтеза и высвобождение ацетилхолина с повышением активности холинергической системы. При острой ишемии цитиколин способствует репарации мембран нейронов и уменьшению накопления свободных жирных кислот, при подострой ишемии – усилению синтеза мембранных фосфолипидов и повышению продукции ацетилхолина. Доказано, что экзогенно введенный цитиколин усиливает быструю регенерацию поврежденных при ишемии митохондриальных мембран и обеспечивает поддержание клеточной целостности. Кроме того, цитиколин ингибирует глутаматиндуцированный апоптоз и усиливает механизмы нейропластичности. Таким образом, в целом цитиколин обеспечивает защиту и восстановление поврежденных клеточных мембран.

Рис. 1. Точки приложения цитиколина

В странах Западной Европы, в США и Японии цитиколин изучается уже более 30 лет. На данный момент в клинических исследованиях этого препарата приняли участие более 11 тыс. здоровых добровольцев и пациентов (в т. ч. пожилого возраста) с ИИ, геморрагическим инсультом, черепно-мозговой травмой, когнитивными нарушениями различной природы и болезнью Паркинсона. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности цитиколина: так, при приеме внутрь у пациентов с ИИ (n=4191) побочные эффекты были зарегистрированы в 0,73% случаев и включали в себя симптомы со стороны нервной системы (22%) и нарушения функции желудочно-кишечного тракта (14%). Ранее безопасность цитиколина была изучена у 2817 пациентов преимущественно в возрасте 60-80 лет, страдающих сенильной деменцией и церебральной сосудистой недостаточностью. Побочные эффекты отмечались у 5% пациентов, причем в 3,6% случаев регистрировались нарушения со стороны пищеварительной системы. Уже в первых контролированных исследованиях в небольших группах пациентов с острым ИИ была продемонстрирована эффективность цитиколина при применении внутривенно в дозах 750-1000 мг/сут на протяжении 10-14 дней.

В 2002 г. были выполнены 2 метаанализа объединенных данных исследований цитиколина. В первый из них были включены данные 1372 пациентов. Цитиколин применялся внутрь с 1-х суток заболевания в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут. Полное восстановление было достигнуто у 25,2% участников группы цитиколина и у 20,2% больных группы плацебо (p=0,0043), причем наиболее эффективной оказалась терапия цитиколином в дозе 2,0 г (полное восстановление у 27,9% пациентов). Второй метаанализ был проведен Кокрановской группой и включал данные 8 исследований с участием 1963 пациентов, которые получали цитиколин в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут. Отмечено, что суммарный показатель смертности и инвалидизации в группе цитиколина был ниже такового в группе плацебо (54,6 и 66,4% соответственно; p<0,00001). В связи с гетерогенностью исследуемой группы был проведен дальнейший анализ с учетом данных только 4 наиболее крупных исследований (n=1821), в каждом из которых принимали участие более 100 пациентов с острым ИИ или геморрагическим инсультом, госпитализированных в 1-е сутки от начала заболевания. Долгосрочная оценка показала абсолютное снижение смертности и инвалидизации на 10-12%.

Для подтверждения полученных результатов было проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролированное клиническое исследование III фазы ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke; A. Davalos et al., 2012). Целью исследования было оценить безопасность и эффективность цитиколина в дозе 1,0 г 2 р/сут в/в с последующим приемом внутрь в течение 6 нед у пациентов с острым ИИ, госпитализированных в течение первых 24 ч от начала заболевания. В исследовании принимали участие 59 исследовательских центров 3 европейских стран (Испании, Португалии, Германии); включались пациенты в возрасте ≥18 лет с острым ИИ в бассейне средней мозговой артерии (СМА), обратившиеся за медицинской помощью в течение первых 24 ч от начала заболевания. Поражение СМА было подтверждено с помощью нейровизуализации, при этом неврологический дефицит должен был составлять ≥8 баллов по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). В ходе исследования пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лечения цитиколином в дозе 1,0 г 2 р/сут (в течение первых 3 дней внутривенно, затем внутрь в течение 6 нед) и в группу плацебо. За периодом двойного слепого лечения следовал период наблюдения длительностью еще 6 нед. При наличии соответствующих показаний пациентам разрешалось проведение системного тромболизиса.

Первичной конечной точкой эффективности была частота клинического восстановления через 90 дней, которая оценивалась по комбинированному показателю, включавшему в себя оценку по NIHSS (0-1 балл), модифицированной шкале Rankin (mRS) (0-1 балл) и индексу Barthel (≥95 баллов). Такой подход позволял всесторонне оценить степень восстановления пациента. Вторичные конечные точки включали в себя частоту благоприятного исхода при оценке по отдельным шкалам через 90 дней (NIHSS ≤1 балла, mRS ≤1 балла и индекс Barthel ≥95 баллов), абсолютную разницу оценки по шкале инсульта NIHSS через 90 дней по сравнению с исходной, а также переменные безопасности и переносимости.

В период с 2006 по 2011 год в исследование были рандомизированы 2298 пациентов: 1148 – в группу цитиколина и 1150 – в группу плацебо. При оценке первичной точки эффективности достоверных различий между группами выявлено не было, скорректированное отношение шансов для ITT-популяции составило 1,03 (95% ДИ 0,86-1,25). Не было также выявлено различий и при анализе вторичных точек эффективности (оценок по отдельным шкалам). Причинами отсутствия значимого результата исследования могут быть особенности дизайна. Так, пациенты, включенные в ICTUS, были в среднем на 4 года старше, чем участники других исследований (CASTA, SAINT I, SAINT II). Верхняя возрастная граница в исследовании ICTUS не была установлена. Около 67% всей исследуемой популяции составляли лица старше 70 лет. Исследование характеризовалось участием значительной части пациентов с тяжелым инсультом, то есть пораженная зона, которую в результате лечения можно было бы сохранить, была меньше. Тяжесть инсульта в исследовании ICTUS была в среднем на 2 балла выше, чем в других исследованиях. Цитиколин действует в зоне пенумбры (как показали предыдущие исследования, препарат в дозозависимой форме препятствует расширению зоны инфаркта мозга), поэтому у пациентов с большой зоной инфаркта (высокая доля участников ICTUS) меньше шансов на то, что препарат сможет проявить свои благоприятные эффекты. Еще одной особенностью данного исследования была частота внутривенного тромболизиса: все пациенты получали лечение в инсультных отделениях университетских госпиталей в Испании, Португалии и Германии, характеризующихся высоким уровнем оказания специализированной помощи и эффективности проводимой терапии. Значительная часть участников исследования (почти 47%) получали рекомбинантный тканевой активатор плазминогена. Средняя частота назначения тромболизиса

у пациентов с инсультом в западных странах находится в диапазоне 10-15%, в то время как большинстве государств мира данный показатель ниже (10%). Необходимо учитывать, что тромболизис возобновляет кровоток в области пенумбры; таким образом, польза, которую цитиколин мог бы дополнительно оказать, «размывается».

Важным результатом исследования было установление гетерогенности эффекта лечения в зависимости от ряда факторов. Так, применение цитиколина оказалось более эффективным у пациентов старше 70 лет (p=0,001), при инсульте средней тяжести (NIHSS <14 баллов; p=0,021) и у больных, которым не проводился тромболизис (p=0,041). Смертность в обеих группах не отличалась (19% в группе цитиколина и 21% в группе плацебо), частота нежелательных явлений также была сопоставимой. Было отмечено отсутствие эффекта цитиколина на риск развития геморрагической трансформации при тромболизисе. Обновленные результаты метаанализа подтверждают общий благоприятный эффект препарата.

Целью проведения еще одного исследования было оценить изменение неврологического дефицита и динамику перфузионных параметров у пациентов с острым полушарным ИИ при лечении Цераксоном (М.А. Пирадов, 2012). В проспективное исследование были включены 50 пациентов (женщин – 19, мужчин – 31) в возрасте от 33 до 74 лет (средний возраст – 60,9 года), находившихся на лечении в Научном центре неврологии РАМН. Основными критериями для участия в исследовании были наличие у пациента впервые развившегося полушарного ИИ, подтвержденного при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ МРТ) головного мозга; ≤24 ч от начала заболевания; возраст от 18 до 80 лет; степень неврологического дефицита ≥5 баллов по шкале инсульта NIHSS; отсутствие противопоказаний к МРТ- и КТ-исследованию с контрастным веществом.

Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы (по 25 человек в каждой) и получали стандартное патогенетическое лечение (антиагреганты и препараты гидроксиэтилкрахмала с целью гемодилюции), а также терапию в соответствии с сопутствующими заболеваниями и, при отсутствии противопоказаний, лечебную физкультуру. Пациенты одной из групп также получали Цераксон в виде медленной внутривенной инъекции или инфузии в 0,9% растворе натрия хлорида в дозе 1000 мг 2 р/день в течение 10 дней. Пациенты второй группы (контроль) не получали каких-либо нейропротекторов или антиоксидантов, традиционно применяемых при остром инсульте. ДВ МРТ головного мозга выполнялась в течение 24 ч от начала заболевания (при поступлении пациента в стационар), по ее результатам определялись локализация и исходный размер зоны ишемического повреждения. Перфузионная КТ (ПКТ) проводилась на 1-е и 10-е сутки от начала инсульта (т. е. до и после курса лечения Цераксоном).

У наблюдаемых больных были представлены кардиоэмболический и атеротромботический подтипы ИИ (примерно равное количество случаев в двух группах). В равной степени в каждой группе были представлены пациенты с различной тяжестью инсульта. Средняя оценка по шкале инсульта NIHSS для каждой группы и для выборки в целом соответствовала инсульту средней тяжести.

В ходе лечения у пациентов каждой группы отмечалась положительная динамика – уменьшение выраженности неврологического дефицита, что было подтверждено статистически. Имела место тенденция к более благоприятному исходу заболевания у пациентов в группе Цераксона: оценка по шкале инсульта NIHSS на 10-е сутки (после завершения применения Цераксона) в этой группе составляла 8,4 балла в сравнении с 9,4 балла в группе контроля, однако значимых различий между группами по выраженности неврологического дефицита после лечения выявлено не было.

ПКТ выполнялась с помощью 16-срезового мультиспирального компьютерного томографа. При ПКТ в 1-е сутки инсульта в соответствующем полушарии у всех пациентов были визуализированы зоны снижения мозгового кровотока. Однако выявленная зона ишемии оказалась неоднородной: в ней можно было выделить участки как необратимого ишемического повреждения (ядро инфаркта), так и потенциально жизнеспособную ткань (пенумбру). В ходе анализа перфузионных параметров было обнаружено, что лечение Цераксоном приводит к значимому восстановлению мозгового кровотока в зоне обратимых ишемических изменений (пенумбре) за пределами терапевтического окна.

Можно ли улучшить тромболизис путем его сочетанного использования с нейропротекторами? Т.А. Макотрова и соавт. из Белгородского государственного университета (РФ) в 2011 г. провели исследование, в котором изучалась эффективность комбинированной тромболитической и нейропротекторной терапии (альтеплаза + цитиколин) в течение острейшего периода до 21-го дня инсульта

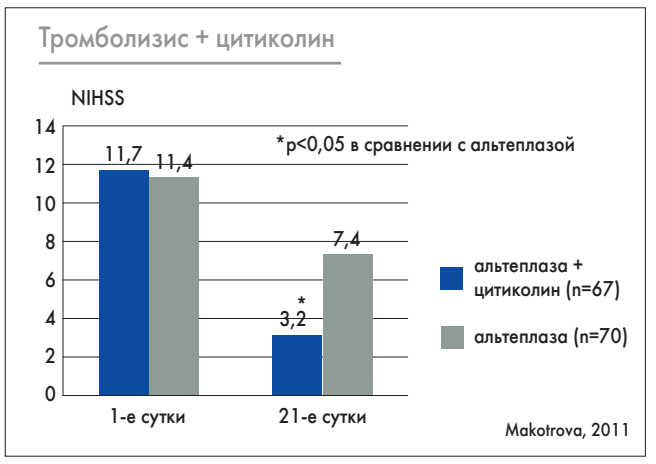

Рис. 2. Сравнение эффективности тромболизиса и его комбинации с цитиколином

на основании динамики клинического статуса (NIHSS, индекс Barthel), а также динамики уровня маркеров воспаления согласно результатам исследования крови на протяжении всего периода лечения. В исследовании приняли участие 67 пациентов с первичным полушарным ИИ, средний возраст которых составил 68,5 лет. Было показано снижение общего показателя неврологического дефицита в 1,6 раза в группе комбинированной терапии по сравнению с соответствующим показателем в группе стандартной терапии на 21-й день после начала лечения (рис. 2).

Таким образом, Цераксон (цитиколин) – эффективный и безопасный препарат с наиболее обширной доказательной базой среди нейропротекторов, занимающий важное место в лечении пациентов, которым не удалось провести тромболизис. Лечение цитиколином наиболее эффективно в максимально короткие сроки от начала инсульта, что связано с его преимущественным воздействием препарата на зону обратимой ишемии. Рекомендуемая доза цитиколина составляет 2000 мг/сут в/в или внутрь, длительность лечения – не менее 6 нед.

Учитывая безопасность в первые часы умеренного и тяжелого геморрагического инсульта, цитиколин может вводиться уже на догоспитальном этапе в отсутствие данных нейровизуализации.

Подготовила ***Ольга Татаренко***

АНОНС

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
Харківський національний медичний університет
Харківське медичне товариство

Науково-практична конференція

Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання

7 листопада, м. Харків

Місце проведення: конференц-зал ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Початок о 10:00.

Тематичні напрями

- Епідеміологічні та патогенетичні аспекти внутрішніх хвороб у пацієнтів різних вікових категорій
- Новітні досягнення в діагностиці хвороб внутрішніх органів
- Сучасні методи медикаментозного та немедикаментозного лікування в клініці внутрішніх хвороб
- Первинна та вторинна профілактика основних неінфекційних хвороб
- Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів з поліморбідною патологією
- Питання організації медичної допомоги хворим із патологією внутрішніх органів

Оргкомітет
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»,
пр-т Постишева, 2-А, м. Харків, 61039. E-mail: it_library@mail.ru
Тел.: +38 (057) 373-90-63, +38 (057) 373-90-28. Тел./факс: +38 (057) 370-28-18.

АНОНС

VI Національний конгрес ревматологів України

19-21 листопада, м. Київ

Місце проведення:
Національний центр ділового та культурного співробітництва «Український дім» (вул. Хрещатик, 2)

Основні науково-практичні напрями

- Інноваційні методи діагностики та лікування ревматичних захворювань
- Лікування біологічними агентами в ревматології: зарубіжний і вітчизняний досвід застосування
- Ураження серцево-судинної системи в пацієнтів з ревматичними захворюваннями
- Інфекції та ревматичні хвороби
- Ревматичні хвороби і туберкульоз
- Сучасні аспекти застосування глюкокортикоїдів і НПЗП при ревматичних захворюваннях
- Проблеми остеопорозу при ревматичних захворюваннях
- Ортопедичні проблеми в ревматології
- Актуальні питання дитячої кардіоревматології
- Сучасна діагностика й аспекти фармакотерапії системних хвороб сполучної тканини
- Стан і перспективи післядипломної освіти в області ревматології
- Особливості надання медичної допомоги населенню в сучасних умовах

Повна наукова програма буде розміщена за 1 місяць до початку Конгресу на сайті www.strazhesko.org.ua

Оргкомітет:
03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України; тел.: +38 (044) 249-70-03, факс: +38 (044) 249-70-03, 275-42-09; E-mail: org–vavilova@yandex.ru