



НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
ІНСУЛЬТ ТА СУДИННО-МОЗКОВІ
ЗАХВОРЮВАННЯ

Современный взгляд на нейропротекцию

По материалам образовательной сессии «Нейропротекция. Обзор современных клинических исследований» II Национального конгресса «Инсульт и сосудисто-мозговые заболевания», 3-5 ноября 2010 г., Киев

В развитии нейропротекторной терапии наблюдается значительный прогресс, эффективность ее подтверждается большим количеством клинических исследований с высококачественными доказательными данными. Одна из сессий II Национального конгресса «Инсульт и сосудисто-мозговые заболевания» была посвящена этой теме.



С первым докладом, посвященным вопросам современных стратегий в защите и восстановлении нервной ткани, выступил профессор неврологии, заведующий кафедрой неврологии,

заместитель декана медицинского факультета Университета медицины и фармации «Iuliu Hatieganu» (Клуш-Напока, Румыния), генеральный секретарь Общества исследования нейропротекции и нейропластичности Дафин Ф. Мурешану. Он остановился на вопросах нейробиологии, концепции нейропротекции с помощью несупрессивных плейотропных мультимодальных лекарственных средств и новом понимании ишемического каскада при инсульте.

— Прежде всего необходимо отметить, что мишенью для нейропротекции являются не только нейроны, но и другие элементы нейроваскулярной единицы, которая состоит из нервных клеток, эндотелия и глиальных элементов. Ее функционирование определяется комбинациями и пропорциями многих молекул.

Целью нейропротекции является предотвращение смерти нейронов, клеток глии и эндотелиальных клеток (т.е. нейроваскулярной единицы). Основная ее цель при ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме состоит в предотвращении вторичного повреждения.

Классическое представление о восстановлении в центральной нервной системе (ЦНС) предполагает выделение таких базовых эндогенных процессов, как нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез. Они противостоят патофизиологическим процессам, таким как эксайтотоксичность, свободнорадикальное окисление, метаболические дисфункции, воспаление, апоптоз, нарушение структуры белка, генетические аномалии. Следовательно, протекторная тактика может быть, с одной стороны, направлена на блокирование патофизиологических механизмов повреждения ЦНС, а с другой — на активацию защитных процессов.

Таким образом, классическое представление о повреждении и восстановлении в головном мозге является механистичным. Их рассматривают в виде суммы отдельных независимых процессов, которые протекают обособленно. Исходя из этого разрабатывались и стратегии нейропротекции. Такая система взглядов называется суперимпозицией, на основе которой возникла концепция редукционизма. Последняя, в свою очередь, стала базисом для теории путей, или теории биологических циклов, которая на сегодняшний день потерпела провал. Из ранних клинических испытаний нейропротекции стало ясно, что

стратегия, основанная на теории суперимпозиции, не работает. Представления о нейропротекции как об угнетении патофизиологических механизмов путем воздействия одной молекулы на один механизм на сегодняшний день являются устаревшими и представляют собой главную причину неудачи ее концепции.

Данный факт подтверждается известным метаанализом Джеймса Гротта и соавт. (2004), в котором изучалось использование цитопротекции при инсульте. В нем было показано, что все молекулы, которые воздействовали на один патофизиологический механизм, показали нейтральную или даже отрицательную клиническую динамику. В то же время препараты с множественным механизмом действия Церебролизин и цитоколин продемонстрировали некоторую положительную тенденцию.

Таким образом, для разработки эффективных концепций нейропротекции потребовался новый подход. Им стала теория сетей, изначально разработанная Стюартом Кауфманом еще в 1969 году. Суть его взгляда на повреждения мозга предполагает наличие определенного каскада патофизиологических процессов. Данная теория позволяет понять взаимодействие базовых защитных и патофизиологических механизмов.

Для правильного понимания этих процессов необходимо принимать во внимание двойственный характер основных патофизиологических процессов (эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз), которые, кроме повреждающего действия, играют определенную роль и в процессах восстановления. Кроме того, нейробиологические процессы характеризуются нелинейностью и являются составляющими некоторого континуума, т.е. одного целого. К примеру, эффекты определенного вещества, противодействующего эксайтотоксичности, не ограничиваются только блокадой NMDA-рецепторов, оказывая при этом влияние и на нейропластичность. Пути повреждения и восстановления во многом пересекаются, в чем и состоит их взаимодействие. Фундаментальные исследования в области нейрогенетики показали, что генетическая программа реализуется последовательно, и различные процессы постоянно сменяют друг друга.

Исходя из этого, новая концепция нейропротекции предполагает использование несупрессивных плейотропных мультимодальных лекарственных средств, оказывающих комплексное модулирующее многокомпонентное воздействие на различные процессы.

Под плейотропностью понимают влияние препарата на множество процессов в ходе патологического каскада, в частности на оксидантный стресс, воспаление, амилоидогенез, синаптогенез, эксайтотоксичность и т.д. Мультимодальность предполагает возможность

одновременного воздействия на нейротрофичность, нейропротекцию, нейропластичность и нейрогенез. Всеми этими свойствами обладает Церебролизин. Во многом благодаря своей мультимодальности и плейотропности данный препарат продемонстрировал положительный эффект в метаанализе Джеймса Гротта и соавт. (2004), о котором упоминалось выше.

Таким образом, концепция плейотропности и мультимодальности нашла свое подтверждение в клинических испытаниях. Исходя из таких весомых предпосылок было организовано и проведено первое масштабное испытание Церебролизина при остром инсульте CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Trial Asia — Исследование Церебролизина при остром инсульте в Азии), которое проходило в Китае, Корее, Мьянме и Таиланде. О его результатах речь пойдет в следующих докладах. Кроме этого, проводится еще несколько исследований данного препарата, среди которых можно выделить европейское испытание CARS (Cerebrolysin and Recovery after Stroke — Церебролизин и восстановление после инсульта).

В заключение необходимо отметить, что концепция, в основе которой лежит мультимодальность и плейотропность воздействия, является универсальной и применима не только при инсульте, но и при других патологических состояниях, в частности черепно-мозговой травме, что было показано в метаанализе, проведенном Andrew Maas и соавт. (2010).



Директор инсультного отделения отдела неврологии медицинского центра Тель-Авива (Университет Тель-Авива, Израиль), вице-президент Всемирной организации инсульта Натан Борнштейн

остановился на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического испытания CASTA, в котором изучались безопасность и эффективность Церебролизина при остром инсульте с участием 1060 пациентов.

— Исследование CASTA началось в 2006 г., а отбор необходимого количества больных с инсультом был завершен в июне 2009 г. Пациентов рандомизировали в две группы — Церебролизина 30 мл внутривенно однократно в сутки (n=530) и плацебо (n=530). Длительность терапии составила 10 дней на фоне базового лечения.

Предпосылками к проведению данного испытания стало понимание сложности патофизиологических каскадов при ишемическом инсульте и необходимости применения мультимодального подхода в его терапии, нацеленного на

ряд ключевых механизмов. Выбор препарата для него был неслучайным. Так, в американском руководстве по лечению взрослых в раннем периоде ишемического инсульта было отмечено, что результаты небольшого исследования Церебролизина — средства с потенциальными нейротрофическими и нейропротекторными эффектами — свидетельствовали о его безопасности и эффективности.

Церебролизин — это уникальный лекарственный препарат, созданный на основе нейропептидов, сходных по своей структуре с определенными нейрорегуляторными факторами организма человека. При этом молекулярная масса данных молекул позволяет им проникать через гематоэнцефалический барьер. Нейротрофические эффекты Церебролизина лежат в основе нейропротекции, нейропластичности и нейрогенеза. Этот препарат обладает плейотропным и мультимодальным действием.

Доказательством правильности мультимодального и плейотропного подхода служит множество исследований. Так, было показано, что Церебролизин стабилизирует цитоскелет за счет ингибирования калпаина (Wronski et al., 2000), стимулирует нейрогенез (Chen et al., 2005), уменьшает объем инфарктной зоны (Hanson et al., 2009), способствует восстановлению функций нервной системы (Ren et al., 2007), активирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток-предшественников нейронов (Zhang et al., 2010). Таким образом, инсульт — центральный патологический процесс, при котором применение Церебролизина демонстрировало положительный клинический эффект.

Результаты нескольких контролируемых клинических исследований продемонстрировали безопасность и эффективность Церебролизина в лечении ишемического инсульта (Ladurner, 2005; Hong, 2005; Skvortsova, 2004; Lang, 2009). В них было показано, что применение Церебролизина позволяет достоверно улучшить двигательные и когнитивные функции, повысить повседневную активность больных, достичь более быстрого восстановления после тромболитической терапии с применением тканевого активатора плазминогена. При этом переносимость препарата была на высоком уровне, а частота нежелательных явлений не отличалась в группах Церебролизина и плацебо.

Цель исследования CASTA состояла в оценке безопасности и клинической эффективности курса из десяти ежедневных инфузий Церебролизина по 30 мл по сравнению с плацебо. Оценка эффективности осуществлялась по шкале Rankin, индексу Bartel, шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS). Критериями безопасности выступали неблагоприятные события, витальные функции и результаты лабораторных исследований. Характеристика пациентов была сходной в обеих группах.

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 18 до 85 лет с очаговым неврологическим дефицитом и клиническим диагнозом острого полусферного ишемического инсульта, установленным в первые 12 ч от момента начала заболевания. Результаты КТ или МРТ должны были соответствовать диагнозу острого инфаркта мозга. Оценка участников по шкале NIHSS колебалась в пределах 6–22 баллов.

Полученные в ходе исследования предварительные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы между группами по основным конечным точкам. Нижняя граница доверительного интервала составила 0,4707 ($p=0,4953$), следовательно, результаты испытания не подтвердили явного преимущества Церебролизина.

Однако стоит отметить тот факт, что тяжесть инсульта у пациентов, включенных в CASTA, была в основном легкой (медиана оценок по NIHSS 9 баллов). При этом известно, что у больных с легким инсультом полноценное восстановление происходит на одном лишь стандартном лечении. Соответственно, в популяции с легким инсультом наблюдается так называемый эффект потолка, при котором невозможно продемонстрировать значительное улучшение за счет применения дополнительных методов терапии.

Для установления влияния тяжести заболевания на конечный исход был проведен анализ по подгруппам, соответствующим оценке по NIHSS ≤ 7 (легкая степень тяжести), 8–12 (средняя и тяжелая) и >12 (средняя и тяжелая) баллов. Анализ показал значительный положительный эффект Церебролизина у пациентов с оценкой по NIHSS >12 баллов (125 пациентов) по сравнению с группой плацебо (121 пациент) (относительный риск 1,2724; 95% доверительный интервал 0,9719–1,6657). Эти результаты еще раз указывают на эффект потолка у пациентов с легким инсультом, которых в исследовании было большинство.

Таким образом, основная конечная точка не подтвердила статистически значимых преимуществ применения Церебролизина в общей популяции больных. Однако при проведении стратификации по тяжести инсульта продемонстрирована сильная тенденция к позитивному эффекту препарата у пациентов со средней тяжестью инсульта и с тяжелым инсультом.

Церебролизин хорошо переносился пациентами. Уровень неблагоприятных событий не отличался между группами. Более того, общая смертность была на 1,3% ниже в группе Церебролизина по сравнению с группой плацебо у пациентов с легкой степенью тяжести и на 9,7% — у пациентов с оценкой по NIHSS >12 баллов ($p<0,05$).

С учетом положительных результатов предыдущих исследований и позитивной тенденции при анализе подгруппы пациентов с оценкой по NIHSS >12 баллов исследования CASTA был сделан вывод о необходимости спланировать следующее испытание с видеоизмененным протоколом, которое может показать клинически значимый результат. В нем предполагается применять более высокие дозы Церебролизина (50 мл), сочетать лечение в остром и восстановительном периоде, а также сузить критерии оценки по NIHSS для исключения пациентов с легким инсультом.



Профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета Минздрава РФ (г. Москва), доктор медицинских наук Алла Борисовна Гехт

представила результаты российского многоцентрового исследования, посвященного изучению возможностей нейротрофической терапии у пациентов с сосудистой деменцией.

— Сосудистая деменция является второй по распространенности причиной деменции в США и Европе, а также первой в некоторых странах Азии. При этом она встречается в девять раз чаще у лиц, перенесших инсульт, по сравнению с общей популяцией.

! Экспериментальными предпосылками эффективности Церебролизина при данной патологии является его доказанная нейронспецифическая нейротрофическая активность, аналогичная действию естественных факторов роста. Он стимулирует дифференциацию нейронов и спраутинг в процессе постнатального развития мозга, обладает нейротрофическим воздействием на клетки-предшественники нейронов, которое тесно связано с механизмами репарации в головном мозге. В то же время низкая молекулярная масса позволяет Церебролизину проникать через гематоэнцефалический барьер и распространяться по всем отделам ЦНС.

Нейропротекторные свойства данного препарата во многом обусловлены его способностью блокировать калпаин — фермент, ответственный за разрушение цитоскелета нейронов в процессах патологического апоптоза. Также работами Н. Chen и соавт. (2007) было доказано наличие в Церебролизине активных фрагментов цилиарного и глиального нейротрофических факторов роста, а также инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 типов. Их наличие во многом определяет положительное влияние Церебролизина на процессы нейрогенеза. Экспериментальные исследования японских и американских ученых (Y. Tatebayashi et al., 2003; E. Rockenstein et al., 2007) продемонстрировали возможность Церебролизина стимулировать процесс нейрогенеза и замедлять апоптоз. Так, при введении препарата увеличивалось количество предшественников нейрональных клеток в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и уменьшалось количество апоптозных стволовых клеток. Стимуляция нейрогенеза и защита стволовых клеток от апоптоза оказывают фундаментальную роль в процессах нейропластичности, тем самым определяя уровень восстановления в период реабилитации после перенесенных острых ишемических катастроф и при наличии хронической патологии.

В исследовании, проведенном X.A. Alvarez и соавт. (2008), был продемонстрирован феномен повышения индекса биоэлектрической активности мозга за счет усиления мощности α - и β -ритма на фоне терапии Церебролизин, а также была показана прямая корреляционная связь между этими показателями и улучшением когнитивных функций у пациентов с сосудистой деменцией при оценке умственных нарушений по шкале ADAScog. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование трех

дозировочных режимов Церебролизина у 279 пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести продемонстрировало (Alvarez X.A. и соавт., 2010), что выраженность когнитивных нарушений, оцениваемых по шкале ADAScog, в наибольшей степени уменьшалась при использовании дозы 10 мл/сут на протяжении 12 недель терапии. При анализе способности Церебролизина повышать ежедневную активность пациентов отмечено, что сравнимый положительный эффект оказывали дозы 10 и 30 мл/сут. В то же время максимальное и достоверное уменьшение выраженности нейропсихиатрических симптомов отмечалось в группе больных, получавших Церебролизин в дозе 60 мл/сут. При анализе безопасности применения Церебролизина отмечено отсутствие достоверных различий между тремя терапевтическими группами (10, 30 и 60 мл/сут) и группой плацебо по частоте побочных эффектов, использованию вспомогательных препаратов и изменению лабораторных показателей.

Применение Церебролизина при сосудистой деменции изучалось и в ряде других исследований (Kofler, 1988–1991; Н.В. Верещагин, 1991–2001; Mugesanu, 1997, 1999, 2001; Alvarez, 2005, и др). Все они помимо высокой клинической эффективности продемонстрировали хорошую переносимость препарата.

Остановимся более детально на рандомизированном исследовании, проводимом двойным слепым методом под контролем плацебо с целью оценки безопасности и эффективности 20 мл Церебролизина у пациентов с сосудистой деменцией, которое проходило на базе 21 клинического центра в разных регионах России (Guekht A.B., J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010). В общей сложности данное испытание включило 232 пациента в возрасте 50–85 лет с клиническим диагнозом сосудистой деменции согласно критериям рабочей группы NINDS-AIREN (необходимы три условия: наличие деменции, проявления цереброваскулярного заболевания — анамнестические, клинические, нейровизуализационные — и причинно-следственная связь между этими двумя условиями), оценке по шкале MMSE (Minimal State Examination, краткая шкала оценки психического статуса) от 10 до 24 баллов включительно, оценке по ишемической шкале Хачинского >4 баллов (свидетельствует о большой вероятности сосудистой природы когнитивных расстройств у конкретного больного) и оценке по шкале депрессии Гамильтона ≤ 7 (отсутствие депрессии). Из исследования исключались больные с другими клинически значимыми неврологическими заболеваниями (кроме сосудистой деменции), лица с психотическими расстройствами, тяжелой системной патологией, злокачественными новообразованиями, тяжелой застойной сердечной недостаточностью, язвой желудка, а также злоупотреблявшие алкоголем или другими психоактивными веществами.

Пациенты были рандомизированы слепым методом в две сопоставимые по демографическим характеристикам группы: одни ($n=117$) получали Церебролизин (однократное внутривенное введение 20 мл в течение пяти дней в неделю с перерывом на субботу и воскресенье), другие ($n=115$) — плацебо. При этом все пациенты в обеих группах получали базисную антиагрегантную терапию — ежедневно принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе

100 мг/сут. Дизайн исследования предусматривал два курса лечения Церебролизин по одинаковой схеме (по 20 инъекций каждый): в первые четыре недели и с 12-й по 16-ю неделю. В перерыве между курсами все больные продолжали прием АСК. Общая длительность наблюдения составила 24 нед.

Эффективность терапии оценивалась по когнитивному субтесту шкалы оценки болезни Альцгеймера ADAS-Cog+ и шкале врачебных впечатлений о динамике течения заболевания и отзывов лиц, ухаживающих за больными, — CIBIS+. Нейропсихологическое тестирование выполнялось на 4, 12, 16-й и 24-й неделях наблюдения. Дополнительно вычислялась частота положительного ответа на терапию и проводилась оценка в динамике по шкалам MMSE, ADSC-ADL, а также проводились тесты рисования часов (Clock-Drawing Test) и слежения (Trail-Making Test).

Уже по окончании первого 4-недельного курса лечения Церебролизин группой пациентов статистически достоверно различались по оценкам ADAS-Cog+ (в среднем на 2,7 балла в пользу терапии Церебролизин), а к 24-й неделе этот разрыв между группами составил в среднем 6,1 балла ($p<0,0001$). Анализ врачебных впечатлений о динамике течения заболевания и отзывов лиц, ухаживающих за больными, по шкале CIBIS+ показал, что на момент завершения исследования в группе Церебролизина по сравнению с группой плацебо большее число пациентов достигло существенного или умеренного клинического улучшения при высокой степени статистической достоверности различий между группами ($p<0,0001$). Только у 20 пациентов после двух курсов лечения Церебролизин не было отмечено изменений когнитивного статуса (в группе плацебо — у 52 больных). Статистически значимыми были различия между группами и при оценке результатов тестирования Clock-Drawing Test и Trail-Making Test ($p<0,0001$ и $p<0,05$ соответственно).

Также статистически достоверными в пользу терапии Церебролизин были межгрупповые различия оценок по MMSE в динамике. Особый интерес представляет анализ результатов в подгруппах пациентов с исходно выраженным когнитивным дефицитом (с оценкой по MMSE ≥ 20 баллов до начала терапии). У этой тяжелой категории больных также получены статистически достоверные преимущества назначения Церебролизина перед плацебо в виде более выраженного улучшения оценок по ADAS-Cog+ и CIBIS+.

В целом доля пациентов с положительной динамикой по шкалам ADAS-Cog+ и CIBIS+ в группе Церебролизина была достоверно большей, чем в группе плацебо ($p<0,0001$). Серьезные нежелательные явления терапии возникали редко, и их связь с препаратом не была подтверждена.

Таким образом, на фоне курсового лечения Церебролизин продемонстрировано значительное улучшение когнитивного функционирования (>6 баллов по шкале ADAS-Cog+ по сравнению с группой плацебо на 24-й неделе терапии) и увеличение повседневной активности больных (по шкале CIBIS+), причем аналогичные результаты наблюдались в подгруппе пациентов с исходно тяжелым когнитивным дефицитом (≥ 20 баллов по MMSE). Как и в предыдущих исследованиях, положительные эффекты препарата наблюдались на фоне хорошей переносимости лечения.