

Новые возможности нейропротекции в лечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения

М.М. Танащян, М.А. Домашенко

Нейропротекция остается одной из важнейших стратегических задач лечения пациентов с острым инсультом, поэтому любые экспериментальные и клинические исследования новых лекарственных препаратов с возможным нейропротективным эффектом имеют высокую актуальность и востребованность. В статье приводится обзор последних работ, посвященных возможностям применения при ишемическом инсульте препарата Целлекс – тканеспецифичного белково-пептидного комплекса фетальной ткани сельскохозяйственных животных, обладающего поливалентным действием. Показано, что Целлекс имеет серьезную доказательную базу (в том числе в рамках рандомизированных плацебоконтролируемых исследований) в лечении пациентов в остром периоде инсульта, что открывает определенные перспективы его применения в ургентной ангионеврологии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, лечение, нейропротекция, Целлекс.

Под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, которая защищает клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т.е. предотвращает, останавливает или замедляет повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [1].

За последние 20 лет проведено множество экспериментальных исследований, которые позволили получить неоспоримые доказательства того, что с помощью ранней нейропротекции можно добиться восстановления до 80% объема ишемизированной ткани мозга. Были выявлены различные механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установлены мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного агента.

В минувшее десятилетие было опубликовано значительное число клинических работ, посвященных поиску новых эффективных нейропротекторов. Традиционно были получены положительные результаты на экспериментальных моделях ишемического инсульта (ИИ), не нашедшие отражения при клинической оценке эффективности нейропротекторов в условиях клинической практики с применением критериев медицины, основанной на доказательствах. В качестве примера можно привести завершившиеся в последние годы крупные рандомизированные исследования, посвященные изучению эффективности церебролизина – CASTA, цитиколина – ICTUS, в которых были

получены нейтральные результаты, а также исследование по изучению альбумина ALIAS 2, которое было прервано досрочно по соображениям безопасности [2–4]. Политика в отношении причин нейтральных и/или негативных результатов рандомизированных исследований нейропротекторов заслуживает отдельной публикации, вместе с тем даже нейтральные результаты исследований позволили выявить узкие “целевые” группы пациентов, у которых эффективность нейропротекторов превышала эффект плацебо (а по сути, базисной терапии в лучших специализированных клиниках мира, где проводились контролируемые исследования). Так, например, подгрупповой анализ в исследовании ICTUS продемонстрировал, что применение цитиколина было более эффективным у пациентов в возрасте старше 70 лет, при инсульте умеренной тяжести и у пациентов, которым не проводился тромболизис [3]. При подгрупповом анализе в исследовании CASTA было выявлено, что эффект церебролизина превышал эффект плацебо у пациентов с тяжелым ИИ [2]. Несмотря на несколько скептическое отношение к подгрупповому анализу у ряда экспертов [5], подобные результаты могут лечь в основу новых протоколов изучения указанных препаратов, а критический анализ протоколов исследований, посвященных изучению нейропротекторов, завершившихся нейтрально и/или негативно, возможно, станет ключом к проведению более тонко спланированных контролируемых исследований такого потенциально эффективного класса препаратов, как нейропротекторы.

Суммируя современные данные в отношении применения методов нейропротекции в лечении ИИ, следует отметить, что, несмотря на множество положительных результатов применения нейропротекторов в экспериментальных работах, доказательная база их использования является недостаточной [6–8]. В то же время особенности подходов, применяемых в доказательной медицине, не всегда

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Маринэ Мовсесовна Танащян – профессор, зам. директора по научной и лечебной работе.

Максим Алексеевич Домашенко – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. II неврологического отделения.

отражают клинические реалии. С этой точки зрения накопленный положительный опыт по применению ряда препаратов позволяет рассматривать эту группу лекарственных средств как весьма перспективную. Более того, реальная частота использования внутривенного тромболитика как самого эффективного и доказанного метода лечения инсульта в среднем не превышает 5–7%, а в РФ составляет лишь 2,15% [9]. Лечение же пациентов в остром периоде ИИ, которым по тем или иным причинам не удалось провести тромболитическую терапию, сводится, согласно международным рекомендациям [7, 8], к назначению препаратов ацетилсалициловой кислоты, а также к проведению базисной терапии и ранней реабилитации. Данный факт обуславливает актуальность дальнейшего поиска препаратов, потенциально эффективных в остром периоде ИИ, и углубления знаний и получения новых доказательств эффективности имеющихся препаратов с нейропротекторной активностью.

Одним из перспективных препаратов, применение которого возможно у пациентов, перенесших ИИ, является Целлекс, представляющий собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс фетальной ткани сельскохозяйственных животных. В состав препарата входят тканеспецифические сигнальные белки и пептиды, в частности факторы роста и дифференцировки нервных клеток. Эффекты Целлекса обусловлены нормализацией белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров, в частности возбуждающих аминокислот, а также реализуются за счет активации процессов синаптогенеза, восстановления сигналов аутофагии, нормализации тканевой иммунорегуляции, угнетения иммуногенной цитотоксичности макрофагов. В ряде экспериментальных работ продемонстрирована способность препарата уменьшать выраженность повреждения клеток в зоне пенумбры, ограничивая зону инфаркта, а также стимулировать процессы физиологической и репаративной регенерации. В эксперименте, проведенном на крысах с двусторонней необратимой перевязкой общих сонных артерий (модель неполной глобальной ишемии головного мозга), в результате применения препарата отмечалось повышение выживаемости животных в раннем послеоперационном периоде [10]. Еще в одном экспериментальном исследовании, проведенном на крысах в модели двустороннего фокального инфаркта префронтальной коры больших полушарий, применение Целлекса как до, так и после развития ИИ способствовало уменьшению области инфаркта, улучшению функционального состояния животных по данным серии тестов. По мнению авторов, более выраженный эффект оказывало введение препарата не до развития экспериментальной ишемии, а после завершения тромбоза. На основании полученных результатов было высказано предположение о том, что в основе терапевтического действия Целлекса может лежать его способность оказывать прямой нейрорепаративный

эффект, препятствовать активации провоспалительных реакций, вызванных ишемией, стимулировать синтез нейротрофических факторов и предотвращать гибель нейронов после фокального коркового инфаркта [11].

Оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата Целлекс при лечении больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) (клиническая апробация) в неврологической практике в РФ проводилась в рамках многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования на базе 6 российских клинических центров. В исследование было включено 178 пациентов с ОНМК (у 146 пациентов имел место ИИ и у 32 – геморрагический инсульт) в возрасте от 35 до 80 лет. В результате 4-недельной терапии среди 166 пациентов, завершивших исследование, в группе Целлекса отмечались достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых и чувствительных расстройств [12]. Также продемонстрирован хороший профиль безопасности и переносимости препарата в реальной клинической практике.

Заслуживают внимания результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (TSEL-IV-2013) эффективности и безопасности препарата при ишемических ОНМК, включавшего 480 пациентов в 8 крупных российских клиниках (городская клиническая больница (ГКБ) № 12 (Москва), ГКБ № 26 (Санкт-Петербург), ГКБ № 1 (Новосибирск), ГКБ № 6 (Красноярск), ГКБ № 5 (Нижний Новгород), областная клиническая больница № 3 (Челябинск), ГКБ № 1 (Воронеж), ГКБ скорой медицинской помощи № 25 (Волгоград)).

В исследование включались мужчины в возрасте от 35 до 80 лет и женщины в возрасте от 45 до 80 лет (находящиеся в постменопаузальном периоде) с ОНМК по ишемическому типу (как в каротидном, так и в вертебрально-базиллярном бассейне), подтвержденным при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, госпитализированные в первые 48 ч от начала заболевания. Степень тяжести состояния пациентов варьировала от легкой до тяжелой. В исследование не включались пациенты в крайне тяжелом состоянии (с уровнем бодрствования глубже поверхностной комы (оценка по шкале комы Глазго <9 баллов), и/или с оценкой по шкале Карновского <20 баллов, и/или с выраженностью неврологических нарушений, оцениваемых в разделах 1a + 1b + 1c шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), >4 баллов в сумме). Важно отметить, что результаты тестирования высших корковых функций (тест информация–память–концентрация внимания, опросник речи, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) и краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE)) не влияли на включение или невключение пациента в исследование.

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа Целлекса (n = 240)	Группа плацебо (n = 240)
Средний возраст, годы	62,6 ± 9,9	63,8 ± 10,2
Доля мужчин, %	56,7	58,0
Распределение пациентов по состоянию на момент включения, %		
легкой тяжести	44,6	52,0
средней тяжести	45,8	41,0
тяжелое	9,6	7,0
Распределение пациентов по локализации пораженного сосудистого бассейна, %		
система внутренней сонной артерии	71,7	70,0
вертебрально-базиллярный бассейн	28,3	30,0

Таблица 2. Клинические характеристики обследованных пациентов с инфарктами мозга в бассейне внутренней сонной артерии

Параметр	Группа Целлекса (n = 172)	Группа плацебо (n = 170)
Распределение пациентов в зависимости от начала терапии, %		
0–6 ч	10	15
7–12 ч	19	16
13–24 ч	39	45
25–48 ч	32	24
Распределение пациентов по состоянию на момент включения, %		
легкой тяжести	36	47
средней тяжести	51	44
тяжелое	13	9

Таблица 3. Клинические характеристики обследованных пациентов с инфарктами мозга в вертебрально-базиллярном бассейне

Параметр	Группа Целлекса (n = 68)	Группа плацебо (n = 70)
Распределение пациентов в зависимости от начала терапии, %		
0–6 ч	15	0
7–12 ч	17	17
13–24 ч	40	40
25–48 ч	28	23
Распределение пациентов по состоянию на момент включения, %		
легкой тяжести	66	66
средней тяжести	34	34
тяжелое	0	0

Критериями исключения из исследования помимо крайней степени тяжести состояния были быстрый регресс неврологической симптоматики до рандомизации, наличие у пациента заболеваний или состояний, указанных в противопоказаниях к назначению препарата Целлекс (эпилепсия, маниакальный психоз, продуктивный бред, делирий),

анамнестические указания на анафилактические реакции на препараты белковой природы (альбумин, плазма крови, иммуноглобулины, сыворотки), индекс массы тела ≤ 19 и ≥ 30 , злокачественные новообразования, острые и/или хронические бактериальные и вирусные заболевания в стадии обострения, системные васкулиты, декомпенсация хронической печеночной или почечной недостаточности, выраженная или неконтролируемая сердечная патология, отсутствие достоверных данных о наступлении постменопаузального периода (для женщин), наличие хронического алкоголизма, наркомании, злоупотребления лекарственными препаратами в анамнезе, острые инфекционные заболевания в течение 2 нед до начала клинического исследования, а также хирургические вмешательства, произведенные менее чем за 2 нед до начала клинического исследования.

В случае возникновения у пациентов, включенных в исследование, нежелательных явлений, связанных с применением препарата, развития обострения хронических сопутствующих заболеваний и/или их декомпенсации, возникновения выраженных анафилактических реакций, не связанных с приемом исследуемого препарата, а также необходимости применения препаратов, не разрешенных протоколом, пациенты исключались из исследования.

Пациенты были рандомизированы методом случайной выборки в группы активного лечения и плацебо. В первом случае в дополнение к проводимой стандартной терапии инсульта в течение 10 дней подкожно вводился препарат Целлекс по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки (в утренние или дневные часы) начиная с первого дня включения пациента в исследование. Во втором случае в дополнение к проводимой терапии пациентам подкожно вводился 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Первичной конечной точкой исследования являлась доля пациентов с нарастанием, регрессом или отсутствием динамики неврологических нарушений, оцениваемых по шкалам NIHSS и Карновского. Вторичными конечными точками являлись динамика двигательных и речевых нарушений, определенных по соответствующим разделам шкалы NIHSS, а также нарушения высших корковых функций, оцениваемых по тесту информация–память–концентрация внимания, опроснику речи, MoCA-тесту и MMSE.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

В табл. 2 и 3 представлены клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, в зависимости от пораженного сосудистого бассейна.

Применение препарата Целлекс в остром периоде ИИ достоверно приводило к уменьшению процента пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики к концу острого периода заболевания: в группе активного лечения доля пациентов с клиническим улучшением составила 84,6%, в группе плацебо – 67% ($p < 0,05$). Более

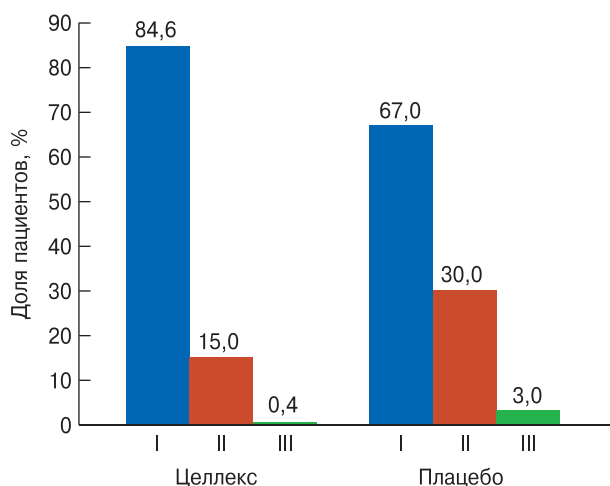


Рис. 1. Первичная конечная точка исследования: доля пациентов с уменьшением выраженности (I), отсутствием динамики (II) и прогрессированием (III) неврологических нарушений, оцениваемых по шкале NIHSS.

того, количество пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики было достоверно меньшим в группе Целлекса (0,4%) по сравнению с группой плацебо (3%) ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция была выявлена в отношении доли пациентов, у которых на фоне лечения существенной динамики неврологических нарушений не наблюдалось: в группе Целлекса она составила 15%, в группе плацебо – 30% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Показатели оценки пациентов по шкале Карновского при включении в исследование составили 58,25 и 58,03 балла в группах Целлекса и плацебо соответственно. На фоне терапии к концу острого периода статистически достоверных различий в показателях по этой шкале не отмечено: к 21-м суткам заболевания в группе Целлекса

средняя оценка по шкале Карновского составила 76,73 балла, в группе плацебо – 75,83 балла. Вместе с тем при подгрупповом анализе данных тяжелых пациентов ($n = 39$) было выявлено статистически достоверное улучшение их состояния по шкале Карновского: при поступлении оценка составляла 44,54 и 45,62 балла в группах Целлекса и плацебо соответственно, по окончании острого периода – 61,81 и 56,25 балла соответственно ($p < 0,05$).

Аналогичные данные получены в отношении динамики выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS: если в целом по группе отмечалась лишь тенденция к более выраженному регрессу неврологической симптоматики на фоне терапии Целлексом (рис. 2а), то при подгрупповом анализе данных пациентов, которым терапия была назначена в первые 12 ч (рис. 2б), а также тяжелых пациентов (рис. 2в) различия в степени улучшения неврологической симптоматики достигали статистической значимости ($p < 0,05$).

При оценке динамики двигательных и речевых нарушений по соответствующим разделам шкалы NIHSS также была продемонстрирована тенденция к их уменьшению на фоне терапии Целлексом в сравнении с плацебо, достигающая статистической значимости в подгруппе пациентов с тяжелым инсультом.

Подтверждение наличия указанной тенденции было получено при оценке пациентов с помощью опросника речи: суммарный балл по этой шкале при поступлении в целом по выборке составлял 13,7 и 14,3 в группах Целлекса и плацебо соответственно, а на 21-е сутки инсульта – 17,0 и 16,7 соответственно. В то же время в подгруппе пациентов с тяжелыми речевыми нарушениями ($n = 24$) динамика оценки по этому опроснику была более значительной: если при поступлении суммарный балл составлял 5,8 и 6,6 в группах

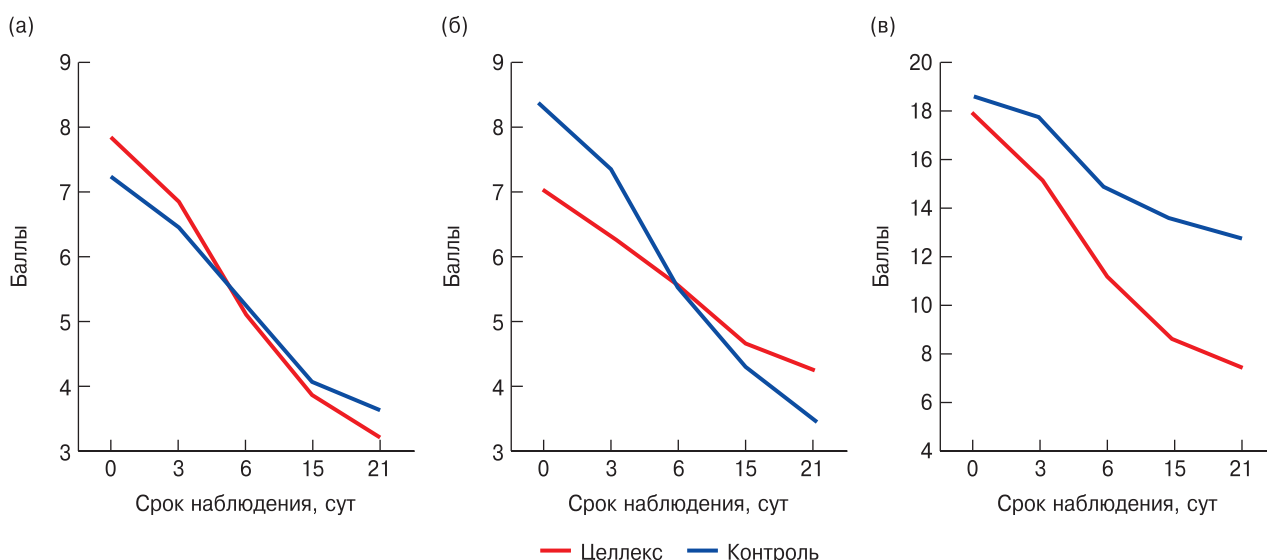


Рис. 2. Динамика выраженности неврологических нарушений, оцениваемых по шкале NIHSS на запланированном протоколом исследования визитах: а – в целом по группе ($n = 480$); б – при начале терапии в первые 12 ч от момента развития неврологической симптоматики ($n = 149$); в – у тяжелых пациентов ($n = 39$).

Целлекса и плацебо соответственно, то на 21-е сутки заболевания – 14,4 и 12,9 соответственно ($p < 0,05$).

При оценке высших корковых функций у включенных в исследование пациентов по каждому из используемых опросников (информация–память–концентрация внимания, MoCA-тест и MMSE) была продемонстрирована тенденция к уменьшению когнитивных нарушений на фоне терапии Целлексом в сравнении с плацебо.

При анализе полученных результатов было установлено, что за 10-дневный курс применения препарата Целлекс в остром периоде инсульта у всех пациентов независимо от степени тяжести инсульта и локализации сосудистого поражения головного мозга нежелательных явлений не отмечалось.

Основными выводами исследования явились доказательства преимущества добавления в стандартную схему лечения пациентов с острым инсультом препарата Целлекс в отношении достижения как первичной конечной точки (уменьшение процента пациентов с прогрессирующим неврологической симптоматики и увеличение доли пациентов с регрессом неврологических нарушений), так и вторичной конечной точки (уменьшение выраженности двигательных и речевых нарушений у более тяжелых пациентов, уменьшение когнитивных нарушений вне зависимости от тяжести инсульта). Также продемонстрирована хорошая переносимость Целлекса у описанной категории пациентов.

Таким образом, препарат Целлекс обладает доказанной эффективностью в лечении пациентов в остром периоде инсульта, что открывает определенные перспективы для его применения в ургентной ангионеврологии.

Список литературы

- Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future // *Neuropharmacology*. 2008. V. 55. № 3. P. 363–369.
- Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M. et al.; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke*. 2012. V. 43. P. 630–636.
- Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al.; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // *Lancet*. 2012. V. 380. P. 349–357.
- Ginsberg M.D., Palesch Y.Y., Hill M.D. et al.; ALIAS and Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Investigators. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomized, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol*. 2013. V. 12. № 11. P. 1049–1058.
- Rothwell P.M. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation // *Lancet*. 2005. V. 365. P. 176–186.
- Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения // *Анн. клин. и экспер. неврол.* 2015. № 1. С. 41–50.
- European Stroke Organisation. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke 2008 // <http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/education/guidelines.html>
- Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2013. V. 44. P. 870–947.
- Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A. et al. Results of implementation of intravenous thrombolysis in stroke patients in the Russian Federation in 2009–2010: data of hospital registry // *Cerebrovasc. Dis.* 2011. V. 31. Suppl. 2. P. 48.
- Камчатнов П.П. Основные принципы ведения больного, перенесшего инсульт // *Фарматека*. 2012. № 9. С. 43–46.
- Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс; коррекция с помощью препарата целлекс // *Журн. неврол. и психиатр.* 2011. № 5. С. 34–39.
- Пизова Н.В., Соколов М.А., Измаилов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования // *Журн. неврол. и психиатр.* 2014. № 5. С. 22–26.