

УДК

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ rt-PA И ЦЕРЕБРОЛИЗИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Резюме. В обзоре рассматриваются результаты исследования комбинированного применения тромболитика и Церебролизина в остром периоде ишемического инсульта. Основной целью данного исследования было выяснить, будет ли комбинация rt-PA и Церебролизина безопасной и будет ли она в еще большей степени, чем каждый препарат по отдельности, снижать выраженность инвалидизации после острого ишемического инсульта.

Ключевые слова: инсульт, Церебролизин, тромболитис, клинический исход.

Учитывая то, что на протяжении ряда лет инсульт является ведущим в структуре заболеваемости и смертности от неврологической патологии во многих странах, важность поиска эффективной терапии этого заболевания является очевидной. Около 80 % инсультов связано с окклюзией артерий, что указывает на важную роль тромболитической терапии как инструмента для предотвращения инвалидизации путем восстановления нарушенного мозгового кровообращения. Еще в 1995 году в *New England Journal of Medicine* были опубликованы данные исследования, подтверждающего, что внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) в течение первых 4–5 ч после развития инсульта достоверно снижает заболеваемость, связанную с инсультом. Эти данные были подтверждены в целом ряде исследований последующих лет. Однако значимое клиническое улучшение вследствие применения rt-PA отмечается лишь у части пациентов (Baker W.F., 2005; Chavez J.C. et al., 2009; Deb P., 2010), что обосновывает необходимость применения дополнительных средств с нейропротективной активностью.

Церебролизин является препаратом, содержащим низкомолекулярные пептиды (< 10 кДа) и свободные аминокислоты, полученные из головного мозга свиней. Было показано, что он обладает нейропротективными и нейротрофическими свойствами, аналогичными таковым у природных нейротрофических факторов (Ren J. et al., 2007; Hanson L.R. et al., 2009). Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о наличии у Церебролизина широкого терапевтического окна — ряд эффектов может быть достигнут даже в том случае, если лечение начинается с задержкой 48 ч после начала ишемии у крыс. Одновременно с экспериментальными данными

о нейротрофическом и нейропротективном действии Церебролизина в клинических исследованиях было обнаружено улучшение клинических исходов и более раннее достижение намеченных целей реабилитации (Чуканова Е.И., 2005; Гусев Е.И., 1994; Ladurner G., 2005; и др.).

В сентябре 2012 года в он-лайн версии *International Journal of Stroke* были опубликованы результаты исследования, проводимого W. Lang и соавт., в котором изучалась эффективность и безопасность лечения Церебролизином, начатого сразу же после окончания тромболитической терапии. Основной задачей исследования было оценить, будет ли применение Церебролизина на протяжении 10 дней в дозе 30 мл/сутки в виде внутривенной инфузии увеличивать эффективность тромболитической терапии.

В проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование в период с февраля 2005 г. по март 2008 г. были включены пациенты из 14 больниц, расположенных на территории пяти стран: 119 женщин и мужчин в возрасте 18–80 лет с клиническим диагнозом острого ишемического полушарного инсульта, который развивался не более чем за 3 ч до начала введения rt-PA, а его симптомы наблюдались не менее 30 мин без достоверного улучшения до начала лечения. Все пациенты должны были соответствовать консенсусным критериям Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) на предмет возможности проведения тромболитической терапии альтеплазой (rt-PA).

Пациентов случайным образом распределяли на 2 группы. Пациентам первой группы (60 человек) спустя 1 ч после начала тромболитической терапии в/в капельно в течение 30 минут вводили Церебролизин (30 мл пре-

парата разводили в 70 мл 0,9% физиологического раствора до общего объема 100 мл), пациентам второй группы (59 человек) — плацебо (100 мл 0,9% физиологического раствора). Церебролизин или плацебо вводили один раз в день в течение 10 дней подряд. Тромболитическую терапию rt-PA проводили как внутривенную инфузию в течение 60 мин. Среднее (СО) время от начала инсульта до инфузии rt-PA составило 142,4 мин (27,39 мин) в группе с Церебролизинем и 133,4 мин (34,37 мин) в плацебо-группе. Исходная характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Клиническую оценку состояния пациентов выполняли при включении в исследование, спустя 1, 2 и 24 ч после включения в исследование, а также спустя 5, 10, 30 и 90 дней. Изначально оценивали тяжесть инсульта в соответствии с модифицированной шкалой Ранкина (mRS — шкала от 0 до 6) и шкалой тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS — шкала от 0 до 42). Во время последующих оценок внимание было уделено функциональным показателям по шкалам mRS, NIHSS, индексу Бартел (BI — шкала от 0 до 100) и шкале исходов Глазго (GOS — шкала от 1 до 5).

Компьютерную томографию (КТ) головного мозга выполняли и оценивали в исходных условиях, до начала лечения. Второй раз КТ выполняли спустя 24 ч после тромболитизиса всем пациентам для того, чтобы зафиксировать случаи вторичного внутричерепального кровотечения, связанные с проводимой терапией.

Исследование завершили 100 пациентов: 49 — из группы применения Церебролизина и 51 — из плацебо-группы. 8 пациентов умерло, 106 продолжало пребывать в исследовании к 90-му дню наблюдения.

Результаты исследования

В группе с Церебролизинем значение по шкале mRS к 90-му дню исследования (первичная конечная точка, отражающая выраженность инвалидизации) достоверно не уменьшалось по сравнению с плацебо-группой (рис. 1) ни в ИТТ-, ни в РР-популяции.

В табл. 2 приводятся первичная и вторичные конечные точки исследования, характеризующие эффективность проведенной терапии к 90-му дню исследования. При проведении точечной оценки отношения шансов не удалось выявить каких-либо указаний на то, что позитивный лечебный эффект в группе с Церебролизинем был более вероятен, нежели в плацебо-группе (90-й день, ИТТ-популяция: точечная оценка отношения шансов 0,920; 95% доверительный интервал Вальда от 0,656 до 1,290), хотя в группе с Церебролизинем была отмечена тенденция к увеличению числа пациентов с полным отсутствием симптомов, особенно на 5-й и 10-й день.

Дихотомизация шкалы на респондеров и нереспондеров не привела к появлению достоверных различий между группами лечения (критерий χ^2 отношения правдоподобия) ни на 90-й день, ни в других точках оценивания.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в анализ безопасности

	Церебролизин (n = 60)	Плацебо (n = 59)
Характеристика:		
Средний (СО) возраст (годы)	65,5 (11,30)	67,0 (10,56)
Статус курильщика, n (%)	15 (25,0)	12 (20,7)
Женщины, n (%)	40 (66,7)	37 (62,7)
Среднее (СО) время от появления первых симптомов до начала инфузии rt-PA (мин)	142,4 (27,39)	133,4 (34,37)
Среднее (СО) значение по шкале NIHSS	12,3 (5,39)	11,0 (5,44)
Медицинский анамнез, n (%):		
Гипертензия	46 (76,7)	41 (69,5)
Гиперлипидемия	20 (33,3)	16 (27,1)
Аритмия	17 (28,3)	17 (28,8)
Ишемическая болезнь сердца	15 (25,0)	12 (20,3)
Ожирение	12 (20,0)	9 (15,3)
Диабет пожилого возраста	10 (16,7)	7 (11,9)
Ранее перенесенная ТИА	6 (10,0)	6 (10,2)
Госпитализация, среднее (СО) время (мин):		
Время от появления первых симптомов до госпитализации	82,6 (38,91)	72,5 (30,86)
Время от появления первых симптомов до начала инфузии rt-PA	142,4 (27,39)	133,4 (34,37)
Время от госпитализации до начала инфузии rt-PA	59,9 (36,59)	60,9 (29,04)

Примечания: значения по шкале NIHSS (шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США) варьируют от 0, указывая на отсутствие неврологического дефицита, до 42, отражая наиболее тяжелый неврологический дефицит. СО — стандартное отклонение, ТИА — транзиторная ишемическая атака. Между группами отсутствуют достоверные различия по исходным характеристикам.

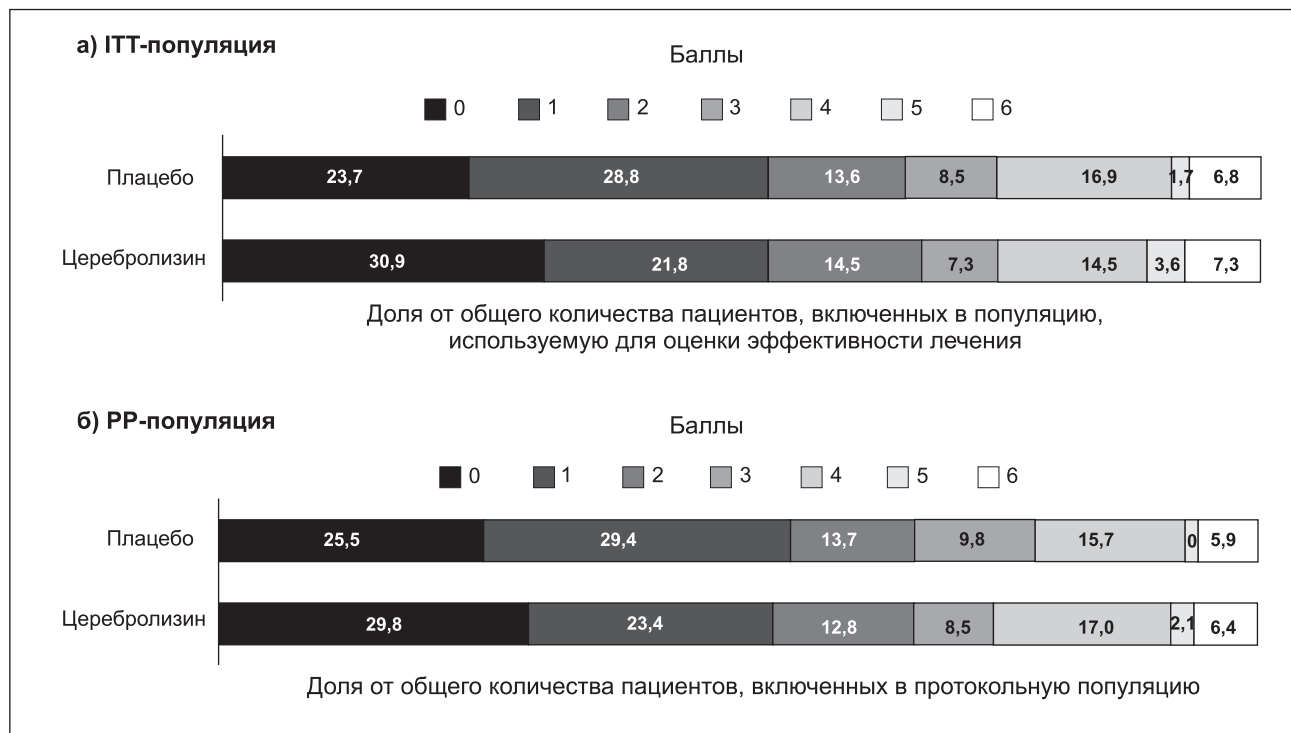


Рисунок 1. Значение по модифицированной шкале Ранкина к 90-му дню исследования (первичная конечная точка). $P = 0,629$ при сравнении пациентов из группы с Церебролизин и плацебо-группы, включенных в популяцию, используемую для оценки эффективности проводимого лечения (панель а). $P = 0,678$ при сравнении пациентов из группы с Церебролизин и плацебо-группы, включенных в протокольную популяцию (панель б). Проценты округлены до десятых значений. P-значения рассчитаны с помощью критерия хи-квадрат Вальда

Таблица 2. Эффективность тестируемых препаратов к 90-му дню исследования

Первичная и вторичные конечные точки исследования	Церебролизин	Плацебо	Разница между Церебролизин и плацебо	P-значение
1	2	3	4	5
Шкала mRS				
Количество пациентов	55	59		
Баллы	n (%)	n (%)		
0	17 (30,9)	14 (23,7)	7,2 %	0,629
1	12 (21,8)	17 (28,8)	-7,0 %	
2	8 (14,5)	8 (13,6)	0,9 %	
3	4 (7,3)	5 (8,5)	1,2 %	
4	8 (14,5)	10 (16,9)	2,4 %	
5	2 (3,6)	1 (1,7)	-1,9 %	
6	4 (7,3)	4 (6,8)	-0,5 %	
Изменение по шкале NIHSS относительно исходного уровня				
Количество пациентов	55	59		
МНК среднее ± 95% ДИ	-5,522 (-8,311; -2,733)	-5,475 (-8,178; -2,773)	-0,047 (-3,944; 3,851)	0,981
Индекс Бартел				
Количество пациентов	60	59		
МНК среднее ± 95% ДИ	76,568 (67,200; 85,937)	76,665 (67,546; 85,784)	-0,097 (-13,166; 12,972)	0,988

1	2	3	4	5
Шкала исходов Глазго				
Количество пациентов	60*	59		
Баллы	n (%)	n (%)		
1	30 (50)	33 (55,9)	5,9 %	0,845
2	13 (21,7)	10 (16,9)	-4,8 %	
3	8 (13,3)	12 (20,3)	7,0 %	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0 %	
5	4 (6,7)	8 (6,8)	0,1 %	

Примечания: * — у пяти пациентов из группы Церебролизина были доступны только исходные данные по этой шкале. МНК среднее — среднее значение, полученное с помощью метода наименьших квадратов.

На рис. 2 представлен процент респондеров во всех оцениваемых точках времени; видно более быстрое улучшение по всем шкалам эффективности в группе с Церебролизин, особенно в период времени между исходными показателями и 5–10-м днем лечения.

При оценке безопасности было обнаружено, что 88 % пациентов в группе Церебролизина и 97 % пациентов в плацебо-группе сообщило о развитии по крайней мере одного побочного эффекта. Однако каких-либо явных различий между группами лечения выявлено не было. В каждой из групп по четыре пациента умерло, однако ни один из этих случаев не был связан с приемом тестируемого препарата. Оценка безопасности показала, что лечение Церебролизин не увеличивает общую частоту побочных эффектов, частоту серьезных побочных эффектов и частоту смерти. Церебролизин не вызывал каких-либо нарушений в лабораторных, гематологических и жизненно важных показателях.

Итак, к 90-му дню исследования не было обнаружено статистически достоверных различий в отношении первичной конечной точки (выраженность инвалидизации по шкале mRS). Однако в ходе респондерного анализа для шкалы mRS был обнаружена тенденция к более быстрому восстановлению в группе с Церебролизин в ранние сроки наблюдения, особенно на 5-й и 10-й день. Это было подтверждено статистически достоверными различиями в пользу Церебролизина на 10-й день в ходе основного анализа изменений по шкале mRS (ITT-популяция). Аналогичные результаты были получены в ходе респондерного анализа для шкал BI и NIHSS. Наибольшие различия наблюдались на 10-й день — частота ответов составила 72,2 % в группе Церебролизина и 50,8 % — в плацебо-группе. Статистически достоверные различия в пользу Церебролизина удерживались до 30-го дня, но исчезали к последней отметке времени, включенной в наблюдение, — к 90-му дню. Комбинированная терапия rt-PA и Церебролизин вызывала сопоставимо более быстрое улучшение по всем шкалам эффективности по сравнению с rt-PA, назначаемым в виде монотерапии.

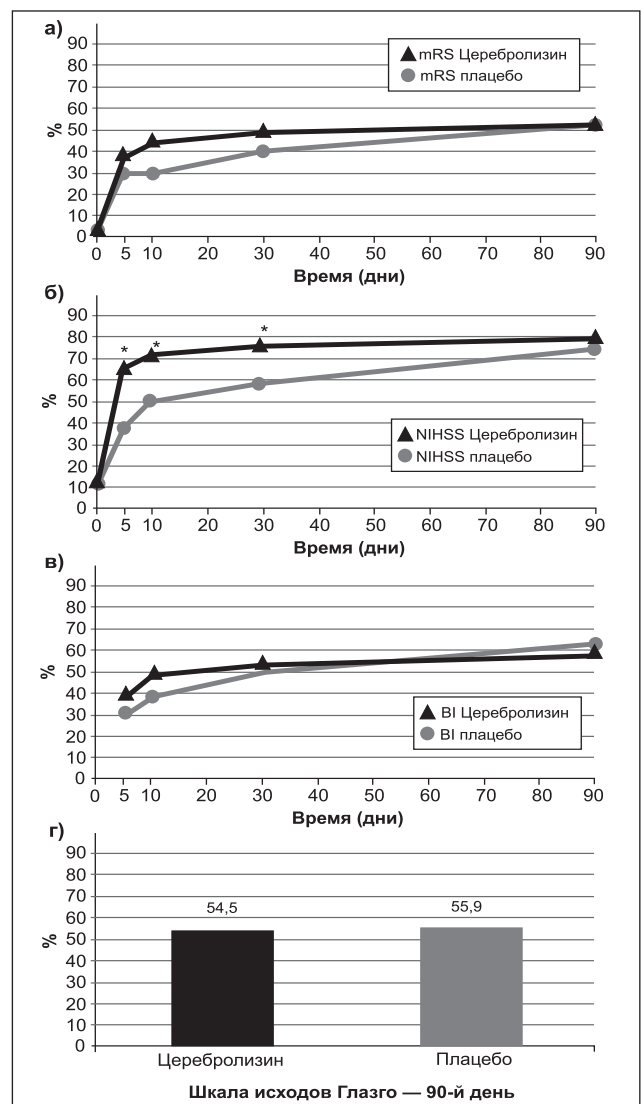


Рисунок 2. Респондерный анализ (ITT-популяция). Представлена доля респондеров по модифицированной шкале Ранкина (панель а), NIHSS (панель б), индексу Бартела (панель в) и шкале исходов Глазго (панель г) в исходных условиях, на 5, 10, 30 и 90-й день. Доля респондеров по шкале исходов Глазго была оценена только один раз — на 90-й день.

Спустя 3 месяца исследования приблизительно у 53 % пациентов наблюдался отличный исход (значение по шкале mRS 0 или 1) в обеих группах (Церебролизин и плацебо). Этот результат сравним или даже лучше, чем в ранее выполненных исследованиях с применением тромболитической терапии. В «Исследовании инсульта Национального института неврологических расстройств» (NINDS Stroke Study) примерно у 40 % пациентов, получавших тромболитическую терапию, наблюдалось значение 0 или 1 по шкале mRS [30]. В рамках «Безопасного применения тромболитической терапии в инсульт-мониторинговом исследовании» (SITS-MOST) были получены сравнимые данные — примерно у 40 % пациентов были зафиксированы значение 0 или 1 по шкале mRS [31]. В группе с тромболитической терапией в рамках «Европейского кооперативного исследования острого инсульта III» (ECASS III) аналогичные значения по шкале mRS наблюдались примерно у 51 % пациентов [2].

В исследовании «Применение NXY для лечения острого ишемического инсульта I» (SAINT I) достоверное снижение значений по шкале mRS было отмечено уже на 7-й и 30-й день [32]. Кроме того, в ходе этого исследования было оценено влияние Церебролизина и на ряд других показателей. В частности, точно такие же результаты были получены и для шкал BI и NIHSS, но не на 90-й день. Очевидно, что исследователи зафиксировали более быстрое восстановление поведенческих и неврологических показателей в группе с Церебролизин, однако вследствие общего улучшения в плацебо-группе во время последнего визита достоверные различия между группами обнаружены не были. Сравнение респондеров указывает на то, что эффект размера в нашем и цитируемом исследовании был одинаковым; основное различие было в мощности исследований, поскольку в наше исследование было включено всего 119 пациентов вместо более чем 1600 в цитируемом. По-видимому, респондерный анализ является более релевантным, поскольку идентифицирует пациентов с более выраженным улучшением [32].

У пациентов, получавших Церебролизин в дополнение к тромболитической терапии, наблюдался значительно более быстрый лечебный ответ по сравнению с пациентами, получавшими только тромболитическую терапию. Эффект достигался быстрее и был более выражен со 2-го по 5-й день и достигал максимума к 10-му дню, когда оканчивалось лечение. Одна из гипотез, объясняющая эти данные, сводится к тому, что Церебролизин проявлял нейропротективные эффекты в течение лечебного периода длительностью в 10 дней. В дальнейших исследованиях с увеличенным размером групп (для выявления малых различий между группами) необходимо будет попытаться снова обнаружить данный эффект Церебролизина, направленный на ускорение выздоровления. При этом будет целесообразно увели-

чить длительность лечения Церебролизин. Более того, интересно будет посмотреть, сохранится ли этот эффект при назначении Церебролизина без rt-PA.

Количество побочных эффектов в настоящем исследовании заметно не отличалось от других исследований Церебролизина, и спектр сообщаемых побочных эффектов был аналогичным, за исключением нескольких побочных эффектов, которые были расценены исследователями как связанные с лечением rt-PA. Это свидетельствует о том, что Церебролизин может безопасно комбинироваться с тромболитической терапией, даже когда лечение инициируется спустя 1 ч после начала тромболитической терапии. Некоторые из тяжелых побочных эффектов, например церебральное кровоизлияние, были связаны с проведением тромболитической терапии. Церебролизин не увеличивал количество или тяжесть побочных эффектов, связанных с назначением rt-PA. Таким образом, результаты исследования, проведенного W. Lang и соавт., свидетельствуют о том, что комбинация Церебролизина с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена является безопасной при лечении острого ишемического инсульта. Во время периода лечения Церебролизин (первые 10 дней исследования) у достоверно большего количества пациентов наблюдалось улучшение показателей неврологического исхода по шкале NIHSS.

Список литературы

1. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke // *International Journal of Stroke*, on-line publication 26 Sept 2012.
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — 333. — 1581-87.
3. Baker W.F. Thrombolytic therapy: current clinical practice // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* — 2005. — 19. — 147-81.
4. Chavez J.C., Barone F.C., Feuerstein G.Z. Pharmacologic interventions for stroke: looking beyond the thrombolysis time window into the penumbra with biomarkers, not a stopwatch // *Stroke*. — 2009. — 40. — e558-63.
5. Deb P., Sharma S., Hassan K.M. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis // *Pathophysiology*. — 2010. — 17. — 197-218.
6. Ren J., Sietsma D., Qiu S., Moessler H., Finklestein S.P. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 2007. — 25. — 25-31.
7. Hanson L.R., Liu X.F., Ross T.M. et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage // *Am. J. Neuroprotec. Neuroregen.* — 2009. — 1. — 62-8.
8. Chukanova E.I. The effect of cerebrolysin on the clinical symptoms and the course of ischemic encephalopathy // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova*. — 2005. — 105. — 42-5.
9. Gusev E.I., Burd G.S., Gekht A.B. et al. Clinical and neurophysiological study of Cerebrolysin effect on brain state at acute and early recovery stages of hemisphere ischemic insult: cliniconeuro-

physiological study // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova.* — 1994. — 94. — 9-13.

10. Koppi S., Barolin G.S. Use of cerebrolysin in the treatment of ischemic stroke // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova.* — 1998. — 98. — 30-3.

11. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke a randomised controlled trial // *J. Neural. Transm.* — 2005. — 112. — 415-28.

12. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study // *Lancet.* — 2008. — 372. — 1303-9.

13. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 h after acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 25. — 1317-29.

14. Lees K.R. Advances in neuroprotection trials // *Eur. Neurol.* — 2001. — 45. — 6-10.

15. Schauer E., Wronski R., Patockova J. et al. Neuroprotection of Cerebrolysin in tissue culture models of brain ischemia: post lesion application indicates a wide therapeutic window // *J. Neural. Transm.* — 2006. — 113. — 855-68.

Підготував А.В. Савустьяненко
Получено 18.02.13

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ rt-PA І ЦЕРЕБРОЛІЗИНОМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Резюме. В огляді подані результати дослідження комбінованого застосування тромболізу й Церебралізіну в гострому періоді ішемічного інсульту. Основною метою даного дослідження було з'ясувати, чи буде комбінація rt-PA і Церебралізіну безпечною та чи буде вона ще більшою мірою, ніж кожен препарат окремо, знижувати вираженість інвалідизації після гострого ішемічного інсульту.

Ключові слова: інсульт, Церебралізин, тромболізіс, клінічний результат.

EFFICACY OF COMBINATION THERAPY WITH rt-PA AND CEREBROLYSIN IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Summary. The review deals with the results of a study of the combined use of thrombolysis and Cerebrolysin in acute ischemic stroke. The main purpose of this study was to determine whether the combination of rt-PA and Cerebrolysin will be safe and whether it will reduce the severity of disability after an acute ischemic stroke even more than either drug alone.

Key words: stroke, Cerebrolysin, thrombolysis, clinical outcome.