
Нейропротекция при ишемическом инсульте

Ladurner G., Kalvach P., Gmeinbauer R., Moessler H., Koper D.

Клиническое исследование МСА (The Multi-center Cerebrolysin Acute Stroke Trial):

многоцентровое рандомизированное двойное слепое
плацебо-контролируемое исследование Церебролизина
у пациентов с ишемическим инсультом

Введение

Церебролизин – это пептидный препарат, обладающий нейропротективным и нейротропным действием на различных экспериментальных моделях ишемического повреждения головного мозга и нейродегенеративных заболеваний. Церебролизин производят посредством биотехнологического процесса, он содержит 25% низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот. Нейропротективный эффект Церебролизина был продемонстрирован *in vitro* на моделях клеточной ишемии и повреждений, вызванных кислородными радикалами. Кроме того, было показано, что Церебролизин дозозависимым и обратимым образом ингибирует гиперактивацию кальпаина. *In vivo* Церебролизин снижает смертность после двухсторонней окклюзии сонной артерии [1], а также уменьшает величину зоны инфаркта в моделях окклюзии средней мозговой артерии [2].

Ранние клинические испытания Церебролизина у пациентов с ишемическим инсультом продемонстрировали значимое клиническое улучшение их состояния. В контролируемом клиническом испытании Varolin GS и соавторы показали, что адьювантная терапия Церебролизинем значимо улучшает клинический исход у пациентов с ишемическим инсультом [3]. Церебролизин ускоряет выздоровление и обеспечивает лучшее исходное состояние для реабилитации. Исследование, проведенное Volc D. и соавторами, продемонстрировало, что Церебролизин безопасен и эффективен во время реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт [4]. Церебролизин хорошо переносится пациентами и редко вызывает побочные эффекты.

Настоящее многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было проведено для оценки эффективности и безопасности адьювантной терапии Церебролизинем у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Пациенты и методы

Это 3-месячное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было проведено в 8 медицинских центрах Австрии, Чехии и Венгрии. Пациентов с первичным острым ишемическим инсультом в день отбора (день 0) обследовали терапевт и невропатолог, у них брали пробы для лабораторных анализов, а также проводили обследования головного мозга методами диагностической визуализации и оценивали состояние пациентов с помощью ряда клинических шкал. Пациентов включали в исследование, если в день отбора им было 45 – 85 лет, у них имелись субъективные и объективные симптомы первого острого ишемического инсульта и если симптомы были умеренно выраженными при оценке по шкале Canadian Neurological Scale (CNS).

Ключевыми критериями исключения были геморрагический инсульт и транзиторные ишемические атаки, кроме того, в исследование не включали пациентов, обследованных более чем через 24 ч после появления первых объективных и субъективных симптомов инсульта, пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, с острым инфарктом миокарда, с застойной сердечной недостаточностью, с умеренной или тяжелой деменцией до возникновения инсульта, с комой, оцененной по шкале Glasgow как <10 баллов, ос-

нованием для исключения служил также отказ самого пациента и/или его родственников от участия в исследовании.

Пациентов, включенных в это клиническое испытание, рандомизировали в группу Церебролизина ($n = 78$) или в группу плацебо ($n = 68$); препараты вводили в форме внутривенной инфузии в течение 21 дня. Лечение пациентов обеих групп начинали в течение 24 ч после возникновения первых симптомов (в среднем через 12.9 ± 8.1 ч).

Пациентам группы плацебо вводили 100 мл 0.9 % раствора хлорида натрия, а пациентам группы Церебролизина — 50 мл Церебролизина, разведенного в 50 мл 0.9 % раствора хлорида натрия. Пациенты обеих лечебных групп принимали также перорально 250 мг ацетилсалициловой кислоты в сутки, и им внутривенно вводили 300 мг пентоксифиллина в сутки. Терапию ацетилсалициловой кислотой и пентоксифиллином продолжали и после окончания применения испытываемых препаратов (21-й день) вплоть до контрольного обследования на 90-й день. В этот период доза ацетилсалициловой кислоты составляла 250 мг в сутки перорально, а доза пентоксифиллина — 400 мг два раза в сутки перорально. Клинические визиты для оценки эффективности терапии были назначены на 1-й день после включения в исследование, а также на 3-й, 7-й, 14-й и 21-й дни (21-й день был последним днем терапии). Спустя 3 мес после включения в исследование (90-й день) проводили контрольное обследование. Во время визитов проводили оценку по следующим шкалам: Canadian Neurological Scale (CNS), Clinical Global Expressions (CGI), Glasgow Coma Scale (GCS), Barthel Index (BI), Mini Mental Status Examination (MMSE), Short Syndrome Test (SST), Self-Maintenance Scale (SMS) и Hamilton Depression Scale (HDS).

Безопасность оценивали путем регистрации побочных эффектов и основных физиологических показателей (систолическое и диастолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений). Помимо этого во время визитов брали пробы для лабораторных анализов и проводили физикальное обследование. Статистический анализ осуществляли в соответствии с принципом intention-to-treat. Параметры эффективности анализировали посредством t-критерия и критерия Mantel-Haenszel (для определения взаимодействия “время × лечение”). Результаты анализа считали статистически значимыми на уровне двусторонней вероятности <0.05 .

Результаты

146 пациентов были рандомизированы в две лечебные группы: 78 в группу Церебролизина и 68 в группу плацебо. По исходным демографическим и клиническим характеристикам между двумя группами значимых различий

Характеристики	Церебролизин	Плацебо	Различие
Пол			
Мужчины	60%	56%	НЗ
Женщины	40%	44%	НЗ

Клиническое исследование МСА

Характеристики	Церебролизин	Плацебо	Различие
Возраст			
Средний	65 лет	65 лет	НЗ
СО	10.3 г.	10.9 г	НЗ
Локализация инсульта			
Правосторонний	48%	55%	НЗ
Левосторонний	52%	45%	НЗ
Рост			
Средний	160 см	160 см	НЗ
СО	7.8 см	8.6 см	НЗ
Масса тела			
Средняя	74 кг	77 кг	НЗ
СО	11.9 кг	12.9 кг	НЗ

не было (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Исходные демографические характеристики пациентов в группе плацебо

Характеристики	Церебролизин	Плацебо
Транзиторные ишемические атаки	7	8
Артериальная гипертензия	45	34
Застойная сердечная недостаточность	1	6
Аритмия	8	8
Ишемическая болезнь сердца	11	12
Эмболия легочной артерии	0	2
Гиперлипидемия	9	9
Употребление алкоголя	26	25
Курение	19	20
Ожирение	18	27
Сахарный диабет	18	14
Окклюзионная болезнь периферических артерий	5	3
Недостаточность мозгового кровообращения	1	1
Органический мозговой синдром	1	2
Болезнь Паркинсона	1	1
Другие экстрапирамидные нарушения	1	1
Депрессия	0	1
Прочие	12	5

(n = 68) и в группе Церебролизина (n = 78) в день 0. Различия между группами статистически незначимы.

Таблица 2. Исходные клинические характеристики у пациентов в группе плацебо (n = 68)

и в группе Церебролизина (n = 78) в день 0. В целом, между двумя группами клинически значимых различий не было.



Рис. 1.

У пациентов в группе Церебролизина, по сравнению с пациентами группы плацебо, в конце терапии отмечено значимое улучшение двигательной функции (по шкале Canadian Neurological Scale – Section A1) ($P < 0.05$). Тенденция к улучшению сохранялась даже во время контрольного обследования

У пациентов с ишемическим инсультом в группе Церебролизина, по сравнению с группой плацебо, было отмечено значимое улучшение двигательной функции (шкала CNS, Section A1) к концу терапии ($P < 0.05$ по t-критерию). Это улучшение двигательной функции было выраженным во все временные точки исследования вплоть до 21-го дня и сохранялось до контрольного обследования на 90-й день (см. след. страницу, рис. 1).

В это время тенденция к улучшению двигательной функции в группе Церебролизина имела пограничную статистическую значимость ($P < 0.1$).

Различие между плацебо и Церебролизинном в пользу последнего было наиболее выраженным в первые дни лечения (с 1-го по 7-й день). Это свидетельствует о быстром действии Церебролизина и открывает возможность



Рис. 2.

У пациентов, получавших лечение Церебролизинном, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, отмечено улучшение Общего клинического впечатления (оценка по шкале CGI) по время контрольного обследования ($P < 0.1$).

раннего начала программы реабилитации у пациентов, получающих Церебролизин.

У пациентов, которых начали лечить Церебролизинном в первые 6 ч после возникновения ишемического инсульта, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, отмечено значимое улучшение общего функционирования по шкале CGI ($P < 0.05$; группа Церебролизина: $n = 16$; группа плацебо: $n = 14$).

Глобальная функциональная оценка всех пациентов по шкале CGI выявила погранично значимое ($P < 0.1$) превосходство Церебролизина над плацебо в конце лечения. т. е. на 90-й день (рис. 2).

Эти данные подтверждают, что для достижения наилучшего клинического исхода нейропротективную терапию необходимо начинать как можно раньше после возникновения инсульта.

У пациентов, получавших Церебролизин, наблюдалось также улучшение когнитивного домена. При оценке с помощью шкалы SST у пациентов, получавших лечение Церебролизином, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, отмечена значимо лучшая когнитивная функция (критерий Mantel-Haenszel; $P < 0.05$). Высоко значимое различие в пользу Церебролизина выявлено также с помощью шкалы MMSE в подгруппе пациентов с пра-



Рис. 3.

В подгруппе пациентов с правосторонним ишемическим инсультом у пациентов, получавших Церебролизин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, отмечено значимое улучшение выполнения повседневных дел по шкале VI (Индекс Бартела) ($P < 0.001$).

восторонним инсультом (критерий Mantel-Haenszel; $P < 0.05$). В этом случае наиболее выраженные благоприятные эффекты Церебролизина тоже наблюдались в первые 7 дней после включения пациентов в исследование, что еще раз подтверждает быстрое действие этого препарата и открывает перспективу ранней реабилитации.

Улучшение двигательной функции, общего клинического впечатления (шкала CGI) и когнитивной функции стало основой высоко значимого улучшения выполнения повседневных дел пациентами группы Церебролизина. В подгруппе пациентов с правосторонним ишемическим инсультом у пациентов, получавших Церебролизин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, отмечено значимое улучшение выполнения повседневных дел по шкале VI (критерий Mantel-Haenszel; $P < 0.001$) (рис. 3).

Безопасность

Церебролизин и плацебо хорошо переносились пациентами и были безопасными. Серьезные побочные эффекты возникли в общей сложности у 13 пациентов, 6 из которых входили в группу Церебролизина и 7 – в группу пла-

цебо. Процент пациентов с любыми побочными эффектами был сходным в двух лечебных группах: 22 % в группе плацебо и 30.7 % в группе Церебролизина. В группе Церебролизина самыми частыми побочными эффектами были артериальная гипертензия и запор; в группе плацебо частота этих побочных эффектов была сходной. Большинство побочных эффектов были легкими или умеренно выраженными, и были оценены исследователями как не связанные с применением испытуемого препарата.

В период активной терапии умерли 3 пациента (4.41%) в группе плацебо и 2 пациента (2.56%) в группе Церебролизина. В течение всего 3-месячного клинического испытания, включавшего и период наблюдения, умерли 12 пациентов, по 6 в каждой группе. По мнению исследователей, все эти случаи смерти не были связаны с терапией испытуемым препаратом.

Обсуждение

Это клиническое испытание показало, что адъювантная терапия Церебролизином приводит к статистически и клинически значимым улучшениям у пациентов с острым ишемическим инсультом. Значимые улучшения по шкале CNS наблюдались в конце терапии и во всех временных точках исследования. Улучшение было наиболее выраженным в первые дни после инсульта, и это открывает возможность раннего начала программы реабилитации.

У пациентов, получавших лечение Церебролизином, значимое улучшение было отмечено также в когнитивных доменах шкалы SST и шкалы MMSE. По шкале MMSE это улучшение наблюдалось только в подгруппе пациентов с правосторонним инсультом. Точная причина этого неизвестна, но можно предположить, что одной из его причин может быть высокая частота афазии у пациентов с левосторонним инсультом, затрудняющая применение шкалы MMSE. Тем не менее, следует обратить внимание на улучшение когнитивной функции и более полное осознание окружающей действительности, благодаря которым пациенты лучше выполняют указания во время осуществления программы реабилитации, что, в свою очередь, приводит к лучшему клиническому исходу.

Улучшение общего (глобального) клинического функционирования наблюдалось у пациентов, лечение которых было начато в течение 6 ч после возникновения инсульта; это свидетельствует о том, что раннее начало терапии после возникновения инсульта способствует достижению лучшего клинического исхода. Это согласуется с нейропротективным действием Церебролизина. Есть веские основания считать, что нейропротективная терапия дает лучшие результаты в тех случаях, когда ее начинают еще до полного развития инфаркта головного мозга. В этом временном окне находящиеся в зоне ишемии нейроны, наиболее чувствительные к гибели в результате некроза и апоптоза, еще можно спасти с помощью нейропротективной терапии.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными предыдущих клинических испытаний Церебролизина у пациентов с ишемическим инсультом, в которых наблюдались сходные улучшения. Наше исследование подтвердило прекрасный профиль безопасности Церебролизина, который был продемонстрирован клиническими испытаниями и многолетним клиническим опытом.

Заключение
