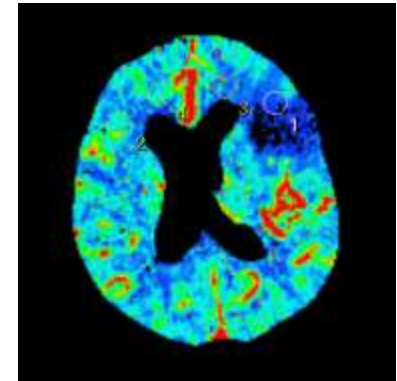
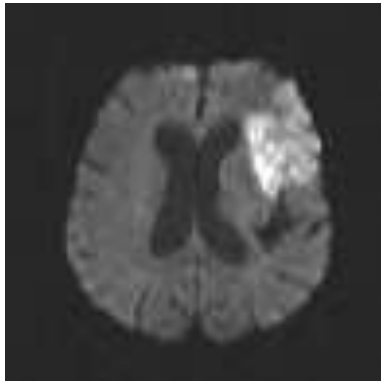


# Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях

к.м.н. М.А. Домашенко



# Цереброваскулярные заболевания

---

## ОНМК

- Высокая заболеваемость
- Высокая летальность
- Высокая инвалидизация

## ХИМ

- Значительное снижение качества жизни
- Высокая инвалидизация

# Цереброваскулярные заболевания

---

## ОНМК

- Высокая заболеваемость
- Высокая летальность
- Высокая инвалидизация

## ХИМ

- Значительное снижение качества жизни
- Высокая инвалидизация

# Чем лечить инсульт?



Карта интенсивной терапии													
Отделение реанимации и интенсивной терапии НЦН РАМН													
Дата 29 мая 2013 г.													
ФИО:	Диагноз:	Возраст:	Вес:	Группа крови:	Рост:	9-е сутки ОРИТ	Rh						
	инфаркт в БС	54 г	176 см		95 кг		2	4	6	8			
Препарат	Дата	10	12	14	16	18	20	22	24	2	4	6	8
<b>В/в капельно:</b>													
зивокс 600 мг (300 мл)	21.05		+						+				
бацимекс (метронидазол) 100 мл	22.05												
КСІ 4% - 30 мл в 50 мл физ. р-ра	20.05	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
через перфузор 5 мл/ч													
ХЕС 6% - 500 мл	21.05												
перфалган 100 мл	21.05												
допин 200 мг в 50 мл физ. р-ра	21.05												
через перфузор													
инсулин новорапид через перфузор	24.05	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
скорость инфузии													
устанавливать по Алгоритму 2													
при гликемии <4 ммоль/л перейти													
на Алгоритм 1													
при гликемии >16 ммоль/л перейти													
на Алгоритм 3													
<b>В/в струйно:</b>													
нексилум 40 мг в 20 мл воды д/ин	23.05	+											
церукал 10 мг в 20 мл воды д/ин	23.05	+											
дигоксин 1 мл в 20 мл воды д/ин	23.05	+											
гептрал 400 мг в 20 мл воды д/ин	21.05												
актовегин 10 мл	24.05	+											
<b>Внутримышечно:</b>													
феррум-лекс 1 ампл.	24.05	+											
<b>Ингаляции</b>													
физ. р-р 4 мл	20.05	+											
<b>Подкожно:</b>													
хлексан 0.4 мл	20.05	+											
инсулин левемир		16 ЕД						8 ЕД					
<b>Внутрь:</b>													
интетрикс 1 капс.	27.05	+											
<b>Питание:</b>													
пептамен 13 ложек на 1 л воды	29.05	+	+	+	+	+	+	+	+				
через помпу 100 мл/ч													
проверять застой каждый час													
при наличии застоя – промыть													
желудок, оставить на отток, через 1													
час зонд закрыть, через 1 час													
проверить опять													
<b>В глаза</b>													
тетрациклиновая мазь	22.05	+											
Бетадин на область трахеостомы	23.05	+											
<b>Объем потребления жидкости, мл:</b>							<b>Потери жидкости, мл:</b>						
в/в	1 л						диурез						
внутри	2,100						стул	+++ +					
гемотрансфузии	≈ 3,100						из желудка						
							по дренажам						
							ИТОГО:						

# Как лечить инсульт?

---

- коррекция гемодинамики
- коррекция дыхательных нарушений
- коррекция электролитных нарушений
- адекватное питание
- профилактика тромботических осложнений
- лечение инфекционных осложнений
- ранняя реабилитация

# Патогенетическое лечение ишемического инсульта

---

## Реперфузия

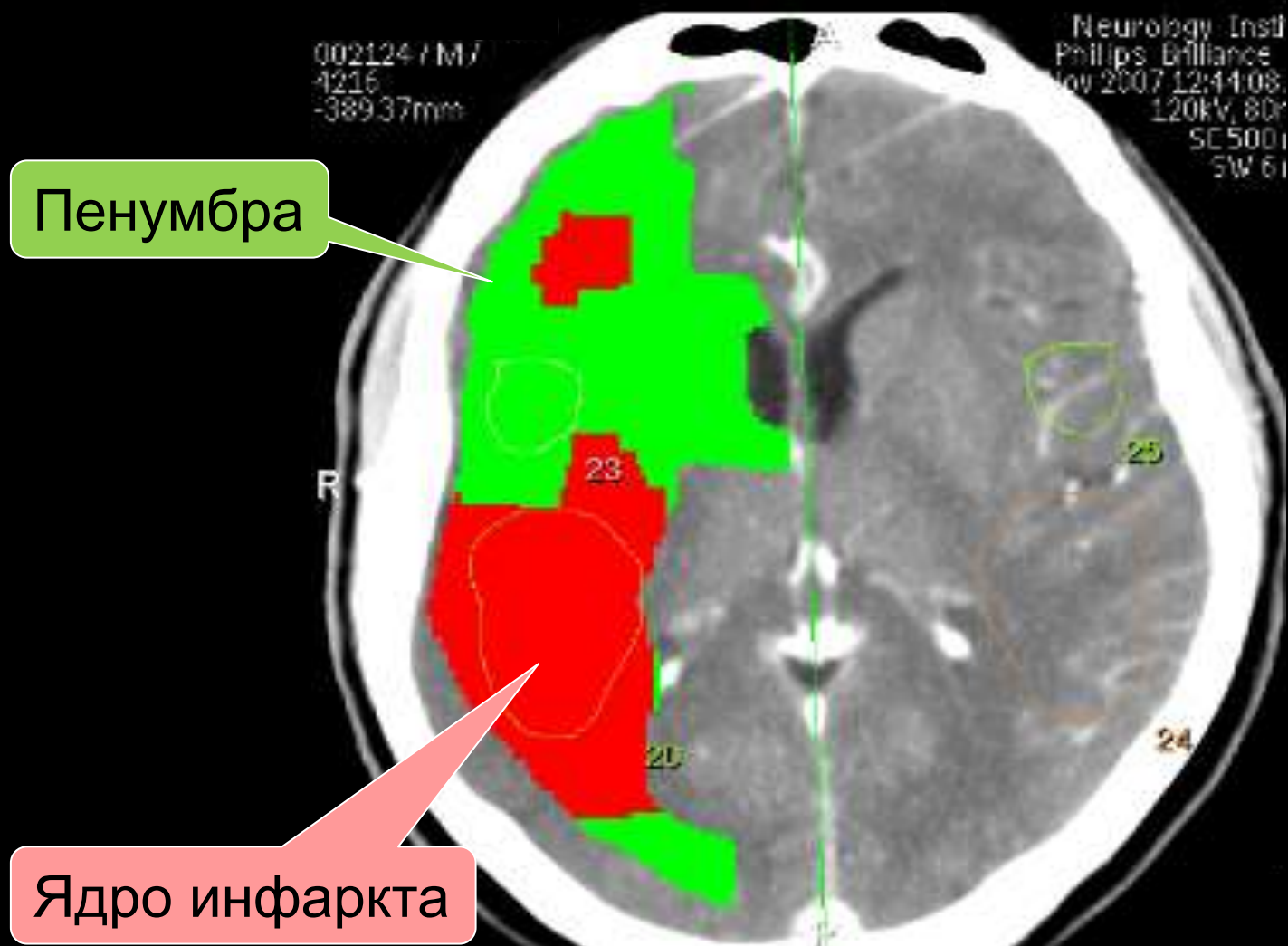
- Системный (в/в) тромболизис
- Системный (в/в) тромболизис + механическая эмболоэкстракция (Solitair)

## Нейропротекция

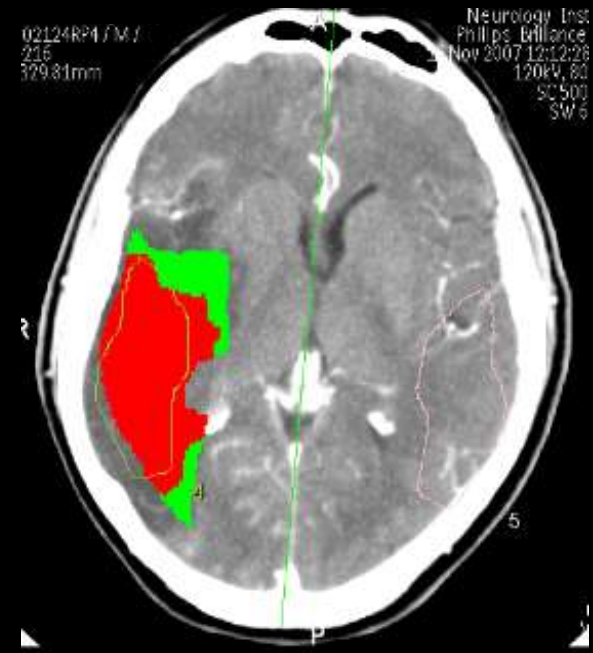
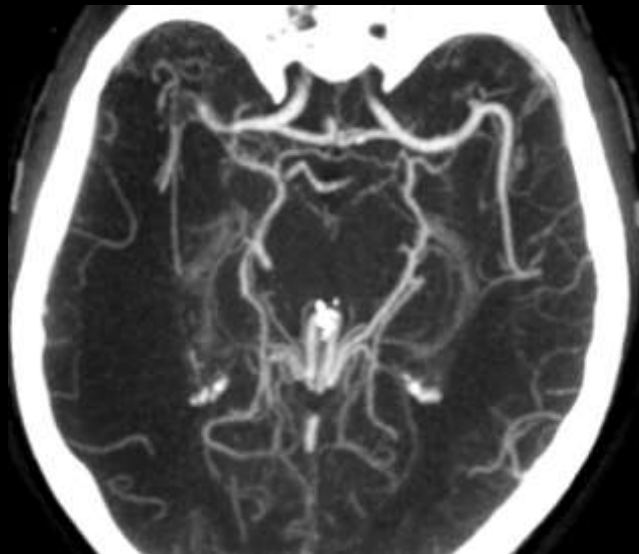
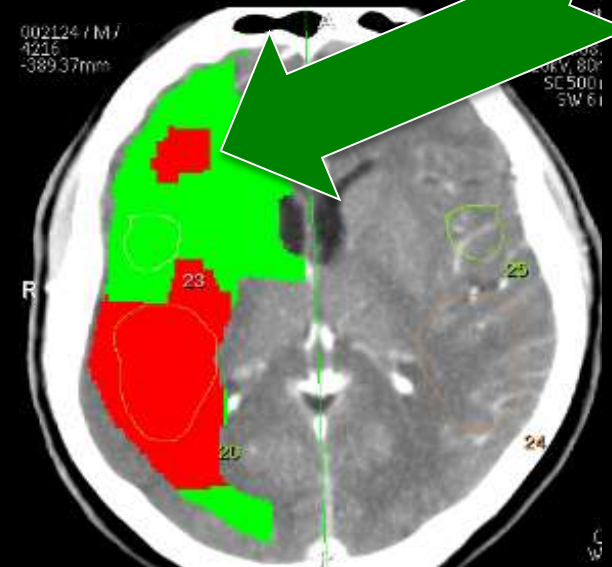
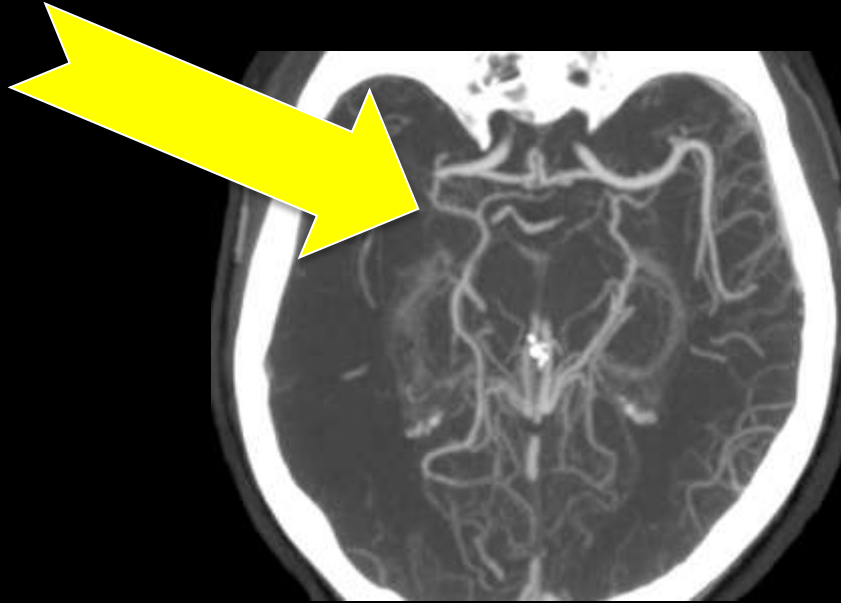
- Нефармакологическая (гипотермия)
- Фармакологическая



# Концепция ишемической полутени



# Реперфузия и нейропротекция



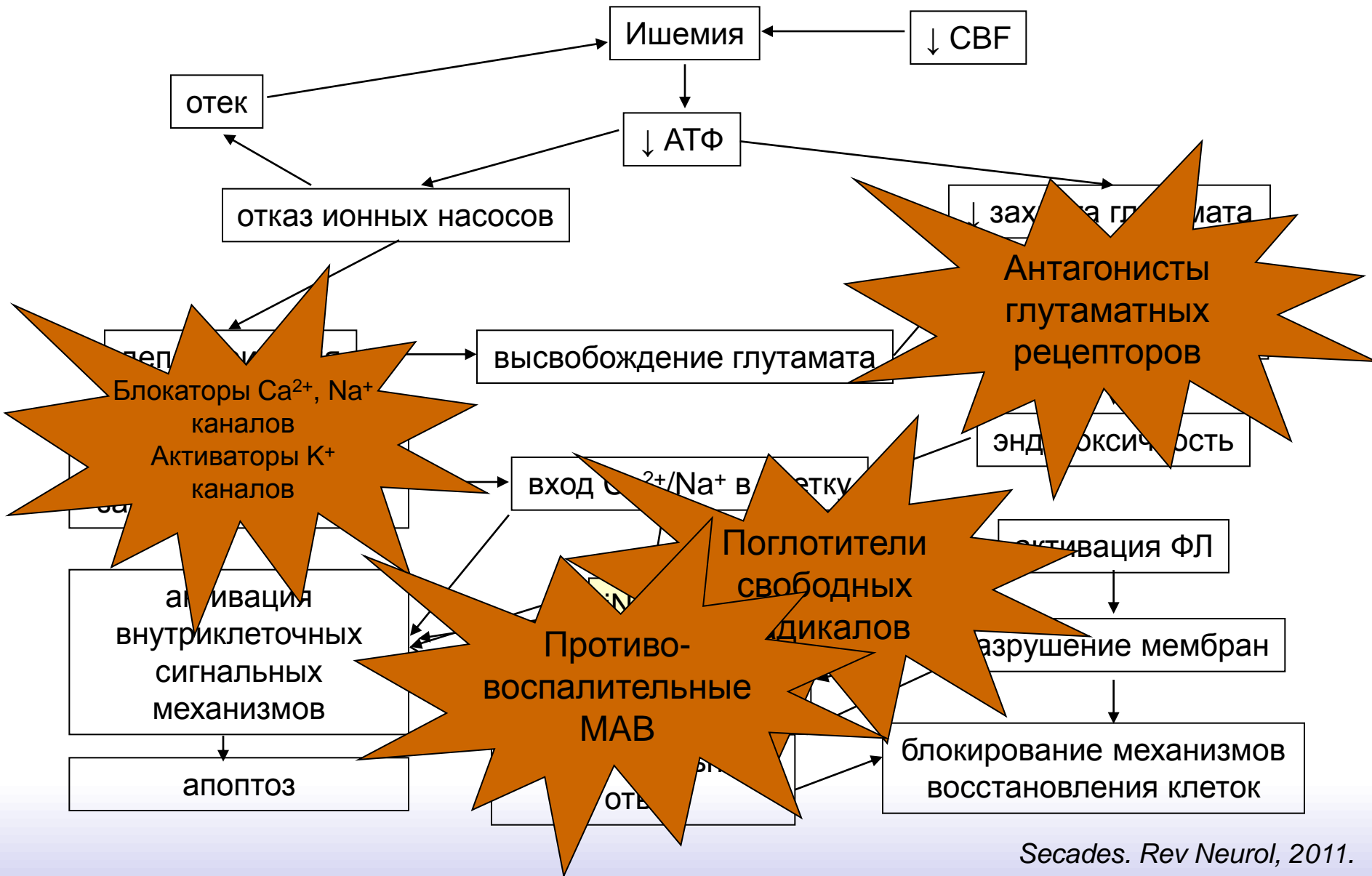


# Нейропротекция

---

- любая стратегия лечения (как монотерапия, так и комбинированное лечение), которая препятствует, прерывает или замедляет последовательность повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение

# Ишемический каскад



# Успехи нейропротекции?

---

- Применение нейропротекторных препаратов приводит к уменьшению размера инфаркта на 30-50% у животных
- Изучено >1000 активных веществ<sup>1</sup>
- Затрачено около 1 млрд долларов<sup>2</sup>
- Эффективность ни одного препарата не была доказана в исследованиях 3-й фазы
- Ни один препарат не включен в американские или европейские рекомендации по лечению ИИ

<sup>1</sup>O'Collins VE et al. *Ann Neurol*, 2006.

<sup>2</sup>Feuerstein GZ et al. *Stroke*, 2009.

# Почему нейропротекторы «не работают» у человека?

---



Исследования у животных  
не соответствуют исследованиям у человека

# Почему нейропротекторы «не работают» у человека?

---

- Различающиеся объекты исследования
- Различающийся временной интервал
- Различающиеся методы оценки эффективности
- Различающиеся подтипы инсульта
- Различающаяся локализация инфаркта

# Магний ( $\text{MgSO}_4$ )

---

- Механизмы нейропротективного эффекта
  - блокада NMDA-рецепторов
  - ингибирование высвобождения эксайтотоксических медиаторов
  - блокирование кальциевых каналов
  - расслабление гладкой мускулатуры
- Эффективность при остром инсульте (12 ч от начала заболевания) не доказана<sup>1</sup>
- Исследование 3-й фазы FAST-MAG в течение 2 ч от начала заболевания: влияния на функциональный исход инсульта не продемонстрировано<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muir et al., 2004.

<sup>2</sup>Saver et al., 2015.



# Этилметилгидроксипиридина сукцинат

---

- Механизмы нейропротективного эффекта
  - производное янтарной кислоты
  - антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие
- Ряд открытых исследований (РФ):  
безопасность препарата и положительный эффект (уменьшение выраженности двигательного дефицита, восстановление повседневной активности, улучшение когнитивных функций)<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Луцкий М.А., 2010

<sup>2</sup>Румянцева С.А. с соавт., 2009

# Этилметилгидроксипиридина сукцинат

---

- Двойное-слепое контролируемое исследование (РФ): у 51 пациента с острым ИИ в первые сутки заболевания при применении этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 300 мг/сут в/в в течение 14 суток отмечалось значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита )<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Скворцова В.И. и соавт., 2006.

# Цитофлавин

---

- Механизмы нейропротективного эффекта
  - два метаболита (янтарная кислота и инозин) и два кофермента-витамина — рибофлавин-монопнуклеотид (витамин В2) и никотинамид (витамин РР)
  - взаимопотенцирующие метаболитное и энергокорригирующее действие
  - оптимизация цикла трикарбоновых кислот, обеспечение быстрого ресинтеза АТФ и предотвращение прогрессирования постишемического энергонедефицита<sup>1</sup>

# Цитофлавин

---

- Многоцентровое рандомизированное исследование у пациентов с полушарными инфарктами головного мозга:
  - положительная динамика очаговой симптоматики, подтвержденная нейровизуализацией
  - сокращение сроков пребывания в ОРИТ, снижение общей летальности в 1,9 раза
  - увеличение двигательной активности, лучшее восстановление речи и когнитивно-мнестических функций<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федин А.И. и соавт., 2005.

# Церебролизин

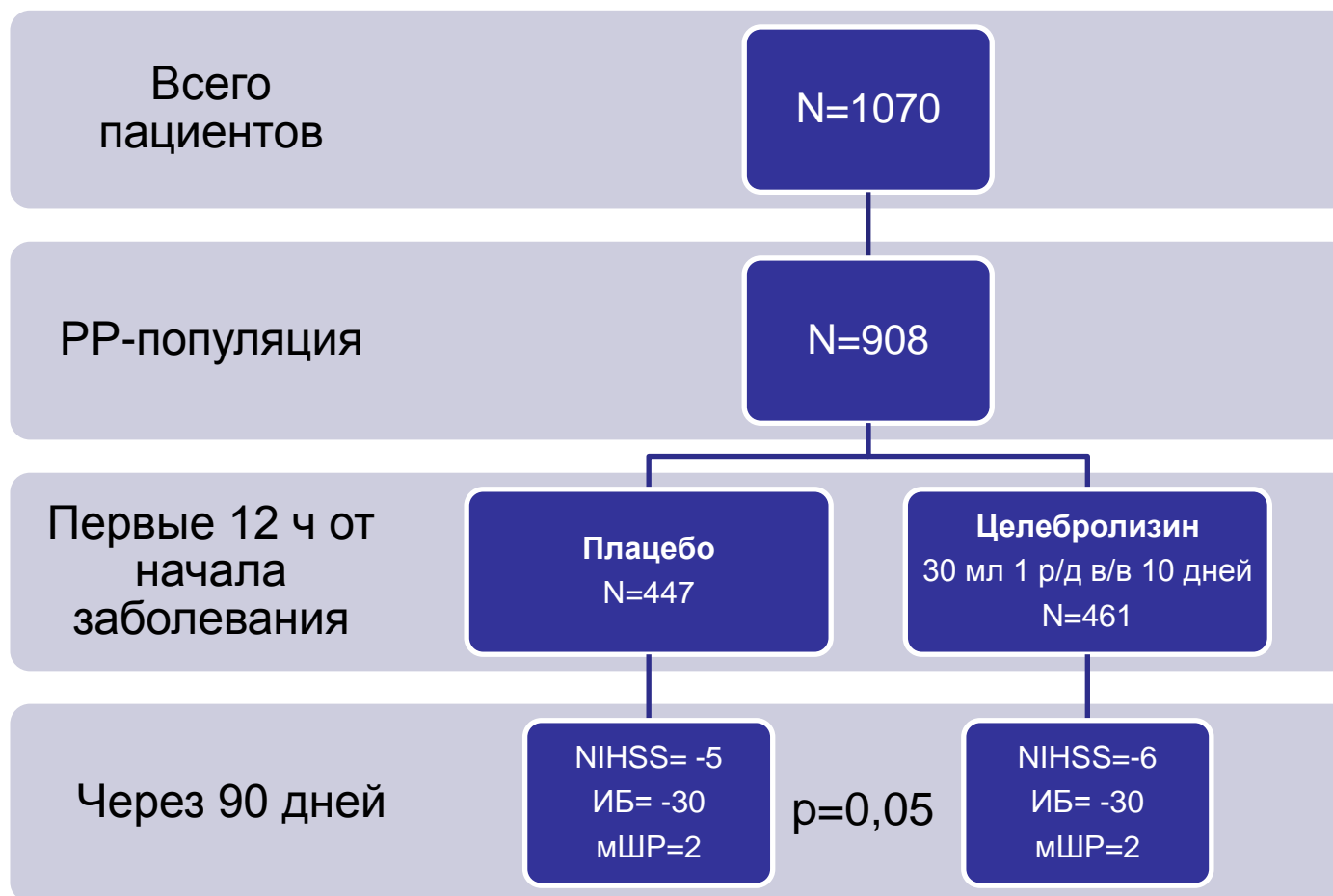
---

- Смесь пептидов с низкой молекулярной массой и свободных аминокислот, полученных из мозга свиней
- Обладает хорошей безопасностью и переносимостью
- Предотвращает гибель клеток, образование свободных радикалов, блокирует воспаление
- Показана эффективность в небольших исследованиях у человека<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ladurner et al., 2005

<sup>2</sup>Haffner et al., 2001

# Исследование CASTA (2012 г.)





# Исследование CASTA (2012 г.)

---

Анализ по подгруппам –  
пациенты с NIHSS >12 баллов

- Уменьшение инвалидизации
  - мШР: отношение шансов 1,27
- Уменьшение неврологического дефицита
  - NIHSS: отношение шансов 1,27
- Уменьшение смертности
  - отношение рисков 1,97

# Цитиколин

---

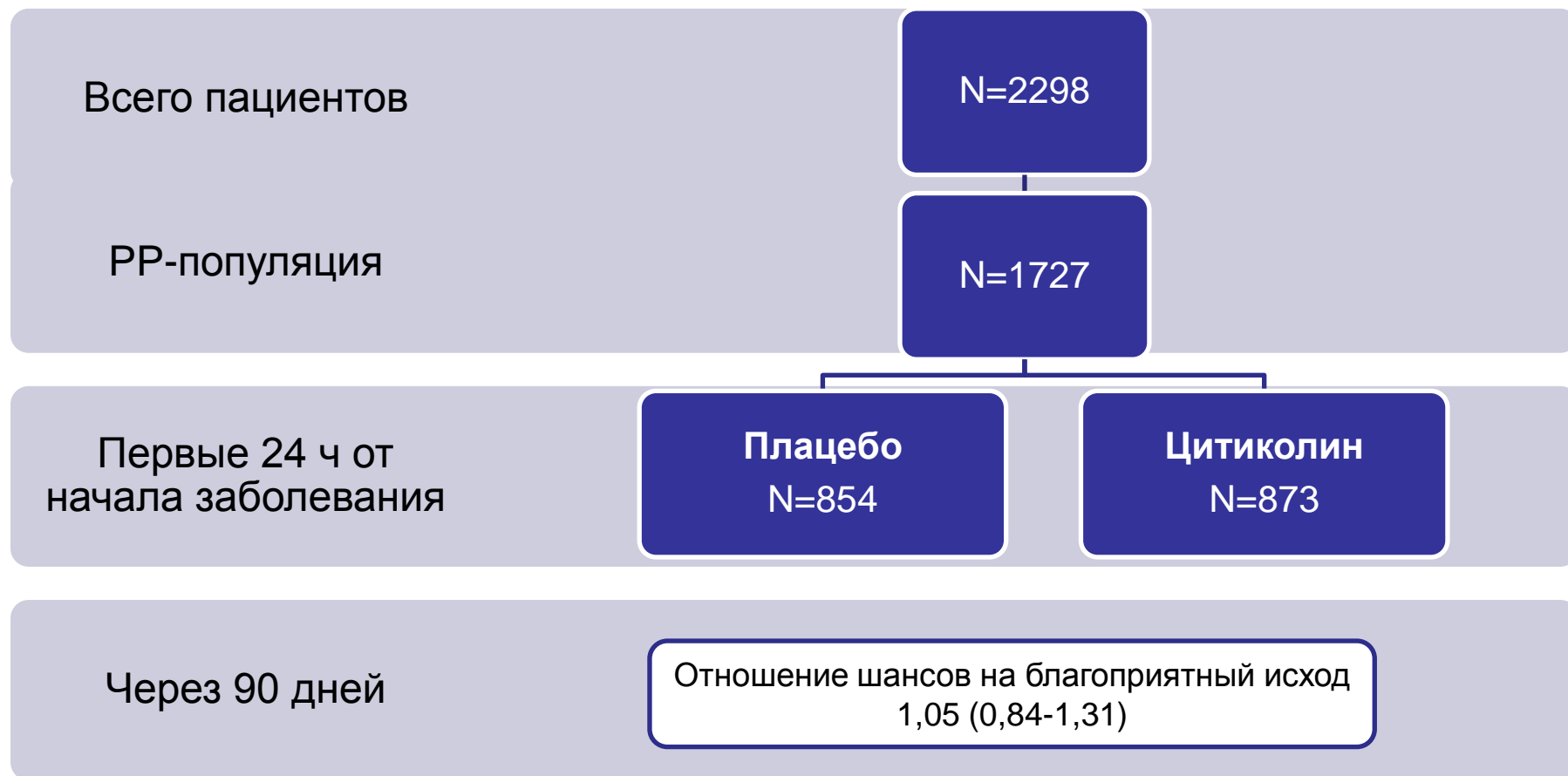
- цитидин дифосфохолин –  
мононуклеотид, опосредующий синтез  
структурных нуклеотидов клеточной  
мембраны
- Фармакологические эффекты
  - при острой ишемии:
    - репарация мембран нейронов
    - уменьшение накопления свободных  
жирных кислот

# ЦИТИКОЛИН

---

- Эффективность при ИИ:
  - Мета-анализ Кохрановской группы:
    - данные 4 исследований с выборкой >100 пациентов с острым ИИ или ГИ в первые сутки от начала заболевания (1821 пациент)
    - абсолютное снижение смертности и инвалидизации при долгосрочной оценке на 10-12%

# Исследование ICTUS (2012 г.)



# Исследование ICTUS (2012 г.)

---

- Анализ по подгруппам:  
цитиколин эффективен у...
  - пациентов старше 70 лет ( $p = 0,001$ )
  - пациентов с инсультом средней тяжести (NIHSS  $<14$  баллов) ( $p = 0,021$ )
  - пациентов, которым не проводился тромболизис ( $p = 0,041$ )

# Холина альфосцерат

---

- Механизмы нейропротективного эффекта
  - увеличение синтеза ацетилхолина и участие в синтезе фосфатидилхолина
  - улучшение синаптической нейротрансмиссии
- В 3 неконтролируемых исследованиях у 2484 пациентов с острым инсультом и ТИА препарат улучшал функциональное восстановление<sup>1</sup>
- Пилотное открытое многоцентровое исследование (РФ) при остром инсульте: уменьшение неврологического дефицита и увеличение способности пациентов к самообслуживанию<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Parnetti L. et al., 2001

<sup>2</sup>. Одинак М.М. и соавт, 2010



# Целлекс

---

- Смесь белков и полипептидов с разной молекулярной массой, полученных из мозга эмбрионов свиней
- Обладает хорошей безопасностью и переносимостью
- Наличие тканеспецифичных сигнальных белков и факторов роста и дифференцировки нервных клеток – прямое нейрорепаративное действие
- Показана эффективность в небольших исследованиях у человека<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>.Пизова Н.Н. с соавт., 2012

<sup>2</sup>. Камчатнов П.Р. С соавт, 2012

# Целлекс

---

- Многоцентровое сравнительное открытое клиническое исследование
  - 6 российских клинических центров
  - 178 пациентов с ОНМК
  - В результате проведенной 4-недельной терапии среди 166 пациентов, завершивших исследование, в группе больных, получавших Целлекс, отмечались достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых и чувствительных расстройств<sup>1</sup>

# Целлекс

---

- Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование TSEL-IV-2013
  - 8 российских клинических центров
  - 480 пациентов с ОНМК
  - Продемонстрировано увеличение процента пациентов с хорошим функциональным исходом (на 17%), уменьшение более чем в 5 раз процента пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики
  - Достоверный регресс двигательных, речевых нарушений и расстройств чувствительности (по шкале NIHSS)

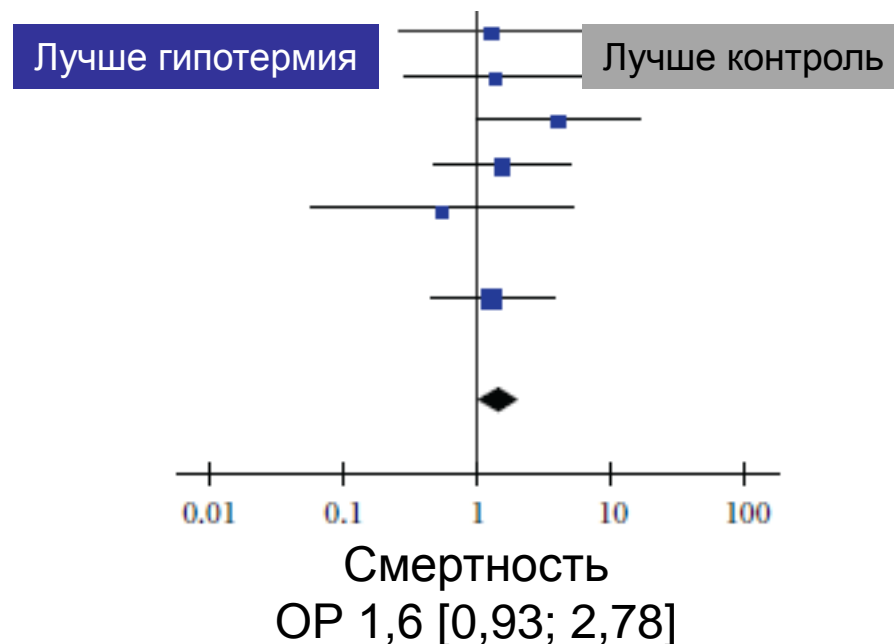
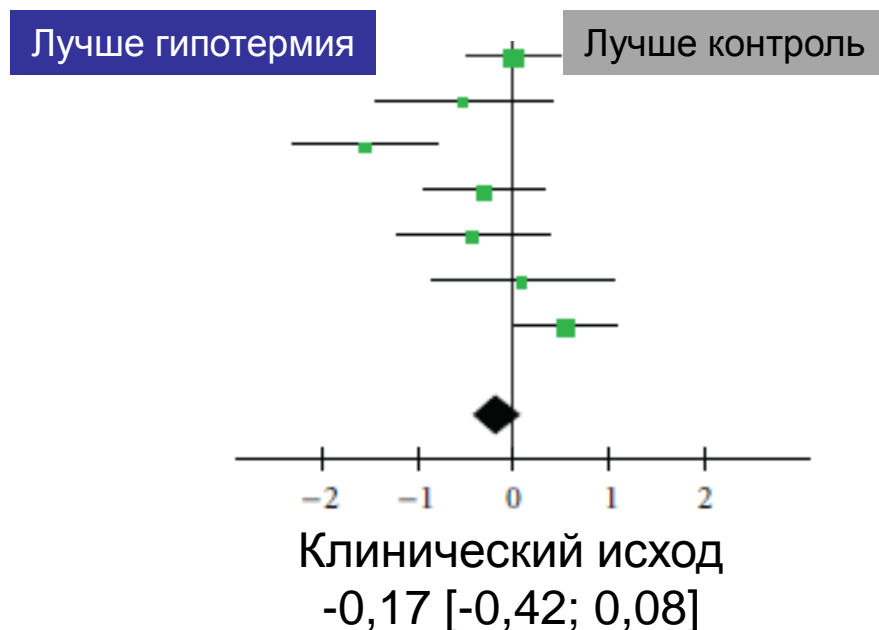
# Гипотермия

---

- Нейропротективный эффект связан с замедлением метаболических механизмов повреждения ткани мозга, снижением выброса глутамата, блокированием воспаления
- Доказана эффективность гипотермии после остановки сердца<sup>1</sup>
- Потенциальная альтернатива гемикраниэктомии при злокачественных инфарктах

# Гипотермия

- Эффективность – мета-анализ 7 исследований



# Гипотермия

---

- Проблемы
  - отбор пациентов
  - терапевтическое «окно»
  - предпочтительный метод гипотермии
  - скорость снижения температуры
  - глубина и длительность гипотермии
  - скорость согревания

<sup>1</sup>Hemmen et al., 2010

<sup>2</sup> Wu, Grotta, 2013



# Нейропротекция при инсульте – две крайности



# Цереброваскулярные заболевания

---

## ОНМК

- Реперфузия
- Нейропротекция

## ХИМ

- Значительное снижение качества жизни
- Высокая инвалидизация

# Этиология и патогенез

---

- артериальная гипертония
- атеросклероз с поражением брахиоцефальных и интракраниальных артерий
- сахарный диабет
- ранее перенесенные ИМК
- ...



**диффузное и очаговое поражение головного мозга**



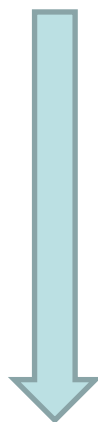
**прогрессирующие неврологические,  
нейropsychологические и психические нарушения**

# **Клиническая картина # прогрессирование симптомов**

---

## **компенсированная стадия ХИГМ**

- астенизация, раздражительность, рассеянность и др.
- снижение внимания, работоспособности
- преходящие нестойкие неврологические симптомы (головная боль, головокружение и др.)

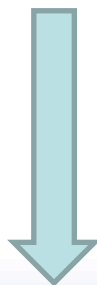


# **Клиническая картина # прогрессирование симптомов**

---

## **субкомпенсированная стадия ХИГМ**

- **астенизация, плаксивость, психическая истощаемость**
- **тревножно-депрессивный синдром**
- **когнитивные нарушения (снижение памяти, нарушение внимания, брадифрения и др.)**
- **очаговые неврологические симптомы (как отражение недостаточности кровоснабжения в различных сосудистых бассейнах)**



# **Клиническая картина # прогрессирование симптомов**

---

## **декомпенсированная стадия ХИГМ**

- **выраженные когнитивные нарушения (деменция)**
- **выраженные двигательные нарушения (пирамидный, экстрапирамидный синдромы и т.д.)**
- **тазовые нарушения**
- **утрата навыков самообслуживания**

# Тактика лечения

---

- **Терапия основного заболевания = профилактика инсульта**
- Улучшение качества жизни = симптоматическая терапия
- Медицинская и социально-бытовая реабилитация

# Тактика лечения

---

- **Терапия основного заболевания = профилактика инсульта**
  - гипотензивная терапия
  - антитромботическая терапия
  - сахароснижающая терапия (при СД)
  - статины



# Тактика лечения

---

- Терапия основного заболевания = профилактика инсульта
- **Улучшение качества жизни = этио-патогенетическая и симптоматическая терапия**
- Медицинская и социально-бытовая реабилитация

# Направления этио-патогенетической терапии

---

- **Улучшение перфузии головного мозга**
  - винпоцетин, пентоксифиллин
- **Нейропротекторная терапия**
  - холина альфосцерат, цитиколин, актовегин, церебролизин, кортексин, цитофлавин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, пирацетам, милдронат, экстракт гинкго билоба, целлекс

# Этилметилгидроксипиридина сукцинат

---

- Ряд исследований различных неврологических школ РФ продемонстрировал положительный эффект терапии у пациентов с ХИМ<sup>1-5</sup>
  - уменьшение выраженности как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики
  - наилучший эффект достигнут в психоэмоциональной сфере (дополнительные антидепрессивный и анксиолитический эффекты) и лечении кохлеовестибулярных нарушений

# Цитофлавин

---

- Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 300 пациентов с ДЭ II ст.<sup>1</sup>
- Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 600 пациентов с ДЭ I, II, III ст.<sup>2</sup>
  - наиболее заметный лечебный эффект наблюдался в отношении уменьшения астенического, цефалгического и кохлеовестибулярного синдромов
  - продемонстрировано достоверное улучшение функции поддержания равновесия и ходьбы
  - положительные эффекты препарата на когнитивно-мнестические функции объективизированы при анализе результатов ВП Р300, а также нейропсихологического обследования

# Цитиколин

---

- Кокрановский обзор (2005 г) 14 плацебоконтролируемых КИ (1336 пациентов)
- позитивное влияние цитиколина на поведенческие нарушения и улучшение памяти у пожилых больных с когнитивными и поведенческими нарушениями, обусловленными ХИМ на фоне 3-месячной терапии в средней дозе 1000 мг/сут

# Цитиколин

---

- Международное открытое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование IDEALE (2013 г.)
- положительная динамика когнитивных функций по шкале MMSE после 9-месячного перорального приема цитиколина в дозе 1000 мг/сут на фоне прогрессирования когнитивных нарушений в группе плацебо у пожилых больных с умеренными когнитивными расстройствами

# Холина альфосцерат

---

- Метаанализ (2001 г.) 13 КИ (4054 пациентов с сосудистой, дегенеративной или смешанной деменцией)
- Прием холина альфосцерата значительно улучшал клиническое состояние пациента, в особенности показатели когнитивных функций: память, внимание.
- Отмечалось позитивная динамика общего состояния и увеличение скорости восстановления после острых сосдистных заболеваний ГМ

# Холина альфосцерат

---

- Двойное слепое многоцентровое КИ ASCOMALVA (проводится в настоящее время)
- Цель: оценка эффективности комбинации донепезила и холина альфосцерата в сравнении с монотерапией донепезилом у пациентов с сочетанием болезни Альцгеймера и ЦВЗ
- Предварительные результаты: у данной категории пациентов комбинация холина альфосцерата и донепезила лучше влияет на когнитивные функции и показатели ежедневной активности



# Актовегин

---

- Данные 3 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями<sup>1-3</sup>
  - Актовегин > плацебо по оценкам как первичных (шкала общего клинического впечатления, краткий синдромальный тест), так и вторичных конечных точек (Нюрнбергская гериатрическая шкала )
- Данные отечественных проспективных контролируемых и неконтролируемых исследований пациентов с ДЭ и когнитивными нарушениями
  - Улучшение выполнения тестов на когнитивные функции по сравнению с плацебо при длительном применении<sup>4-6</sup>

# Актовегин

---

- Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ARTEMIDA
  - 503 пациента из 36 центров РФ, Беларуси, Казахстана
  - Актовегин (2000 мг в/в капельно в течение 3 недель) vs плацебо с первых 7 суток ИИ с последующим пероральным приемом в дозе 1200 мг в сутки в течение 21 недели
  - Получена достоверная разница по первичной конечной точке – изменению по шкале ADAS-Cog+ через 6 месяцев после лечения в группе актовегина по сравнению с плацебо, что свидетельствует об эффективности актовегина в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с инсультом
  - основные результаты исследования ожидаются к публикации в 2016 году

# Целлекс

---

- Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование TSEL-IV-2013
  - Продемонстрировано уменьшение речевых нарушений (NIHSS, опросник речи) более чем на 15%
  - Улучшение качества жизни пациентов в постинсультном периоде (шкала Карновского) более чем на 17%
  - Улучшение когнитивных функций (шкалы MMSE, MoCA-тест)

# Симптоматическая терапия

---

- антидепрессанты
- средства, улучшающие когнитивные функции
- средства, направленные на коррекцию нейрогенного нарушения мочеиспускания
- «противопаркинسونические» препараты
- ...

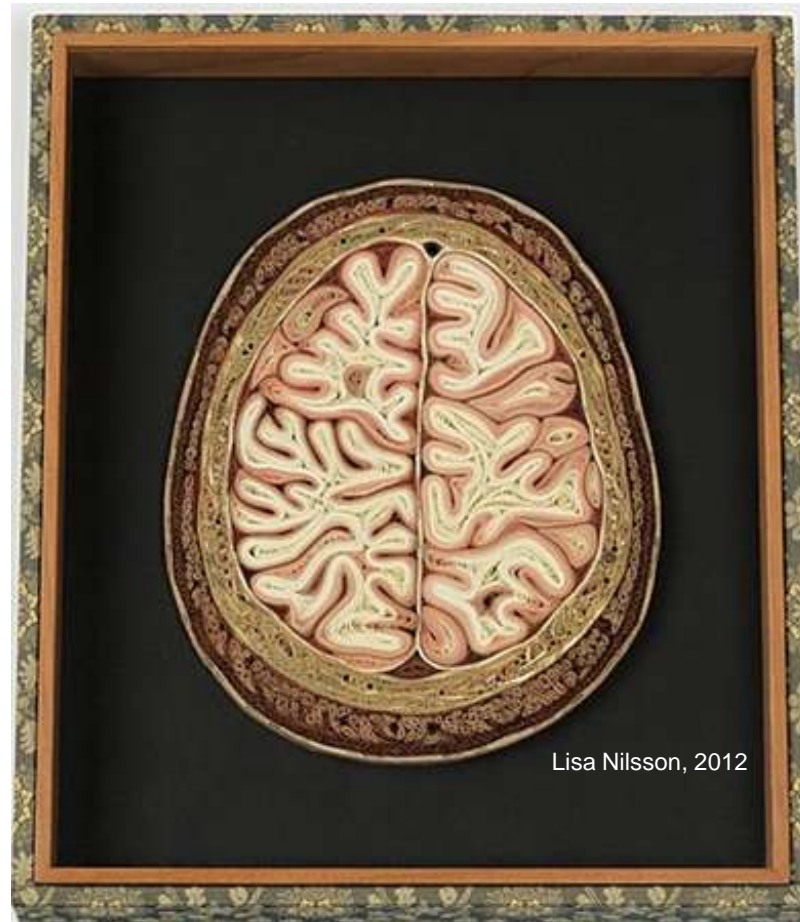
# Тактика лечения

---

- Терапия основного заболевания = профилактика инсульта
- Улучшение качества жизни = симптоматическая терапия
- Медицинская и социально-бытовая реабилитация



**Благодарю за внимание!**



Lisa Nilsson, 2012