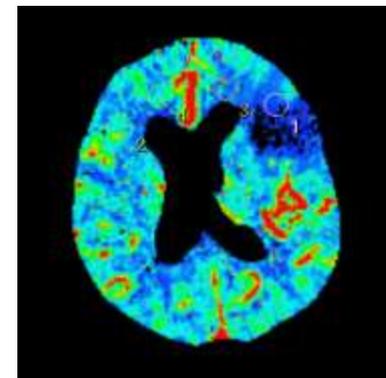
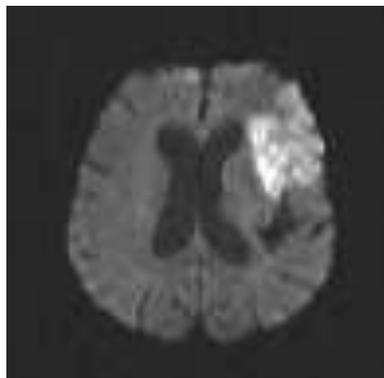


Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях

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: _____ Группы крови _____ Rh _____
 Диагноз: инфаркт в ВСГ Возраст 54 г Вес: 176 см Рост: 95 кг 9-е сутки ОРИТ

Препарат	Дата назн.	10	12	14	16	18	20	22	24	2	4	6	8
В/в капельно:													
зивокс 600 мг (300 мл)	21.05		⊖						⊕				
бацимекс (метронидазол) 100 мл	22.05												⊕
КСІ 4% - 30 мл в 50 мл физ. р-ра через перфузор 5 мл/ч	20.05	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
ХЕС 6% - 500 мл	21.05												
перфалган 100 мл	21.05												
допмин 200 мг в 50 мл физ. р-ра через перфузор	21.05												
инсулин новорапид через перфузор скорость инфузии устанавливать по Алгоритму 2 при гликемии <4 ммоль/л перейти на Алгоритм 1 при гликемии >16 ммоль/л перейти на Алгоритм 3	24.05	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
В/в струйно:													
нексилум 40 мг в 20 мл воды д/ин	23.05	⊖											
церебрал 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	⊖							⊖				
Внутримышечно:													
феррум-лек 1 ампл.	24.05		+										
Ингаляции													
физ. р-р 4 мл	20.05	⊖		⊖		⊖		⊖					
Подкожно:													
клексан 0.4 мл	20.05	⊖											
инсулин левемир		16 ЕД							8 ЕД				
Внутрь:													
интетрикс 1 капсул.	27.05	⊖			⊕			⊖					
Питание:													
пептамен 13 ложек на 1 л воды 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 олять	29.05	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕				
В глаза													
тетрациклиновая мазь	22.05												
Бетадин на область трахеостомы	23.05		⊖										
Объем потребления жидкости, мл:		Потери жидкости, мл:											
в/в	1л	диурез <i>сифс 800 + 1,200</i>											
внутри	2,100	стул <i>++++</i>											
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

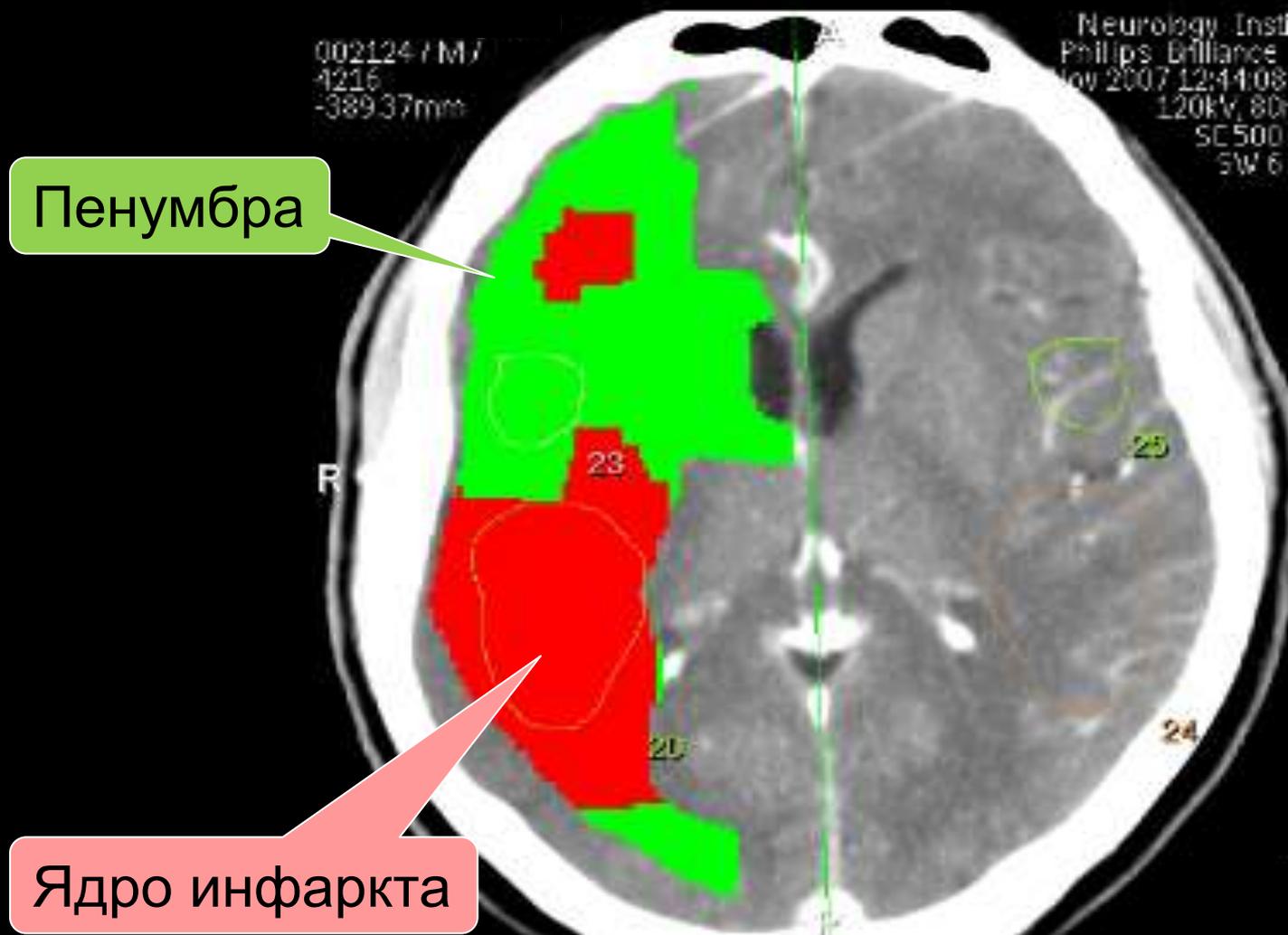
Реперфузия

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

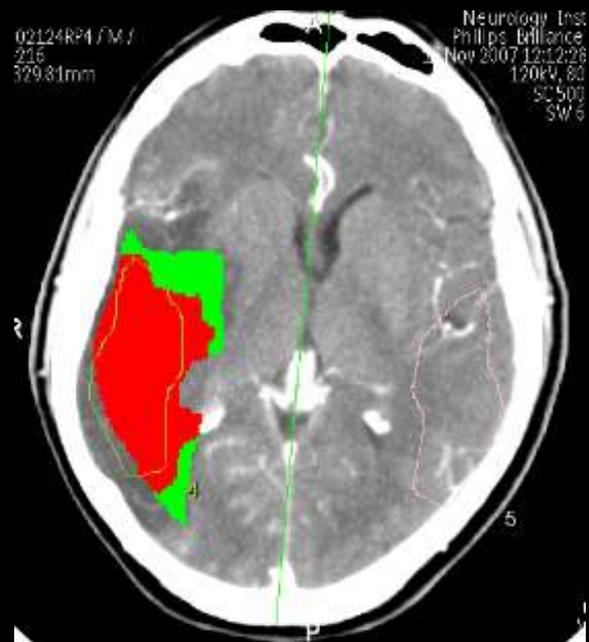
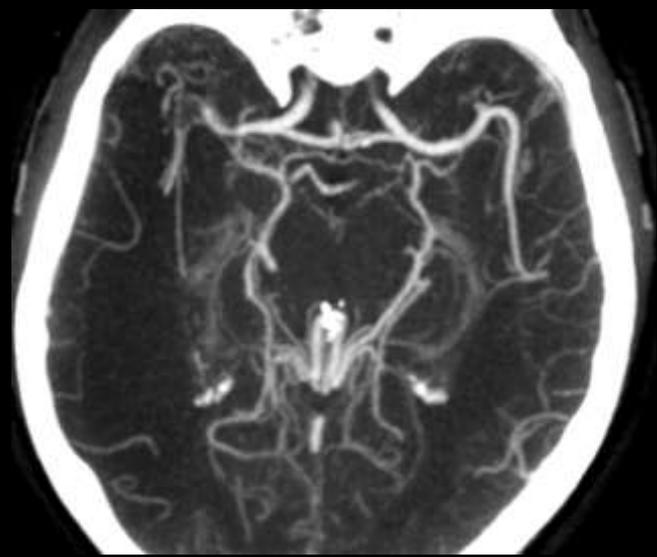
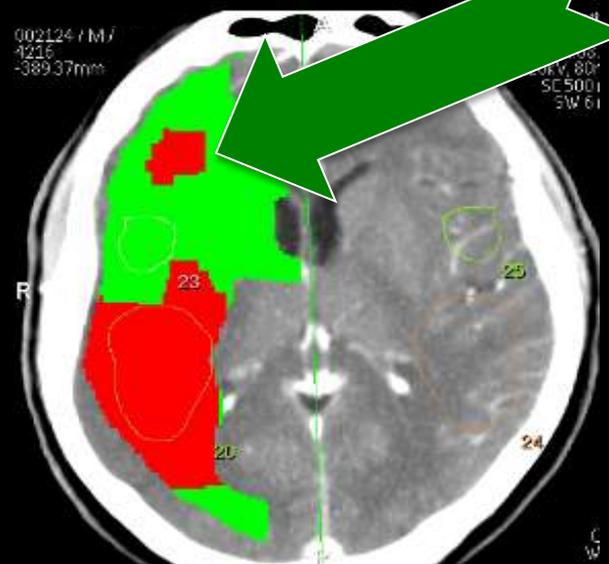
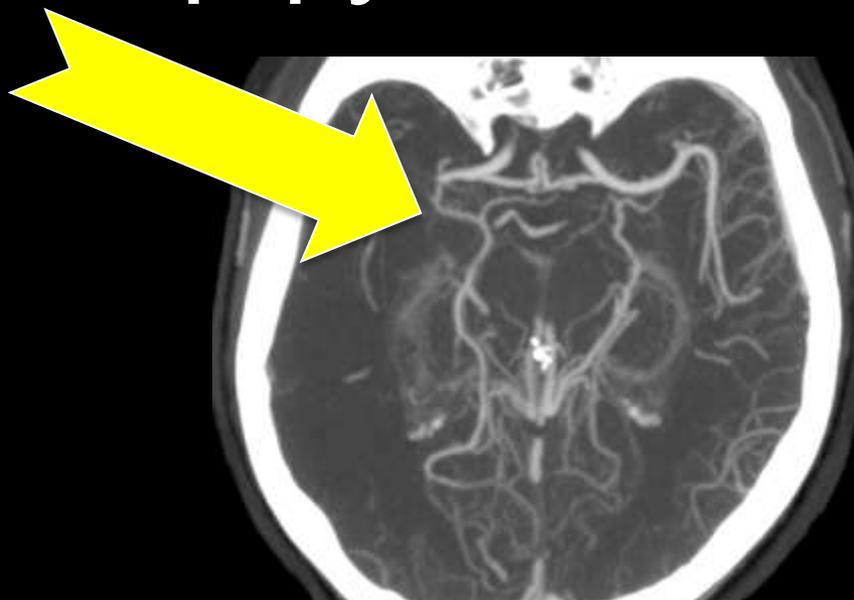
Нейропротекция

- Нефармакологическая (гипотермия)
- Фармакологическая

Концепция ишемической полутени



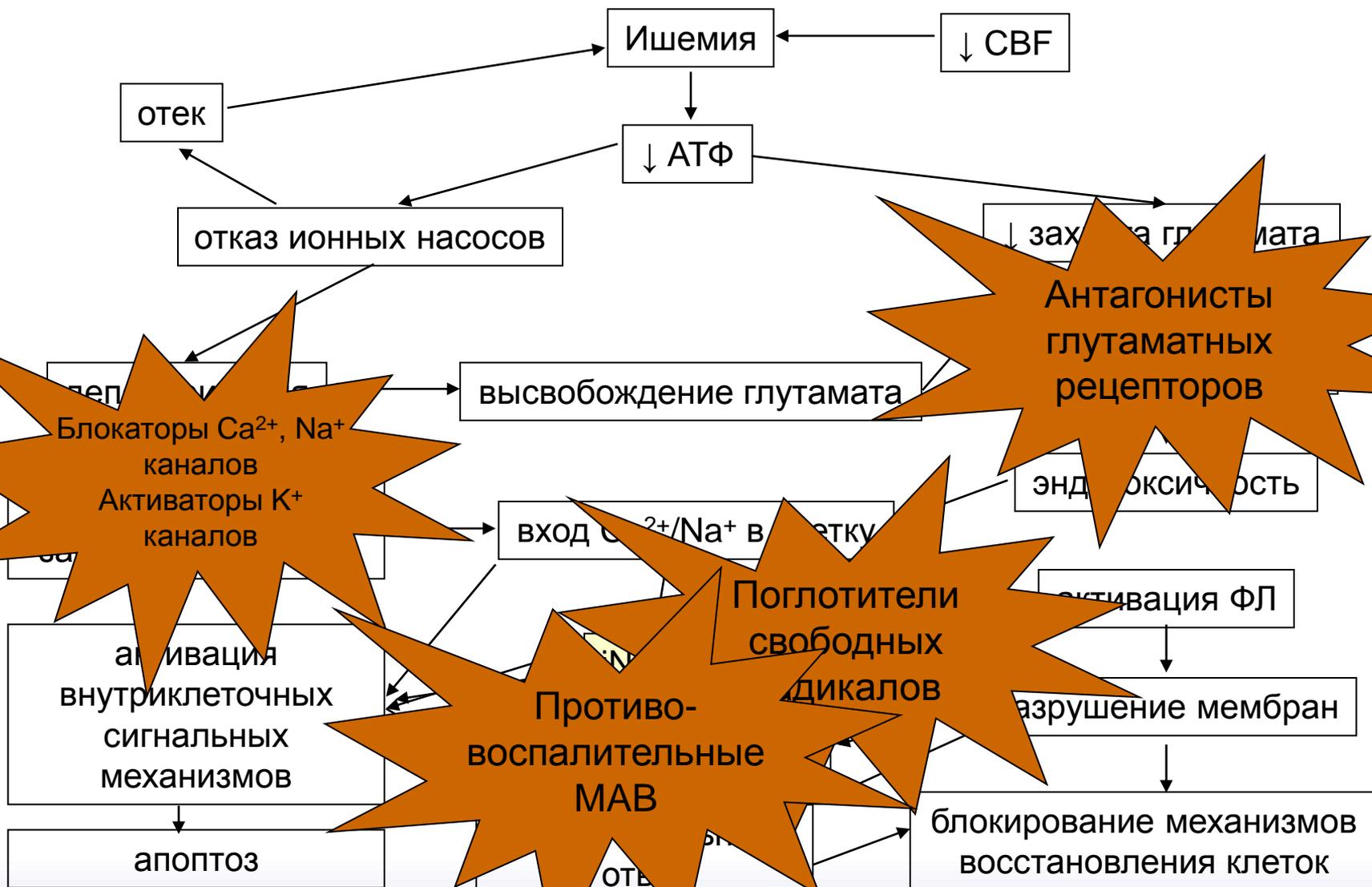
Реперфузия и нейропротекция



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 веществ¹
- Затрачено около 1 млрд долларов²
- 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

¹O'Collins VE et al. *Ann Neurol*, 2006.

²Feuerstein 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 ($MgSO_4$)

- 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 доказана¹
- Исследование 3-й фазы FAST-MAG в течение 2 ч от начала заболевания: влияния на функциональный исход инсульта не продемонстрировано²

¹Muir et al., 2004.

²Saver 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)^{1,2}

¹Луцкий М.А., 2010

²Румянцева 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)¹

Цитофлавин

- Механизмы нейропротективного эффекта
 - два метаболита (янтарная кислота и инозин) и два кофермента-витамина — рибофлавин-монопнуклеотид (витамин В2) и никотинамид (витамин РР)
 - взаимопотенцирующие метаботропное и энергокорригирующее действие
 - оптимизация цикла трикарбоновых кислот, обеспечение быстрого ресинтеза АТФ и предотвращение прогрессирования постишемического энергодефицита¹

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 функций¹

¹ Федин А.И. и соавт., 2005.

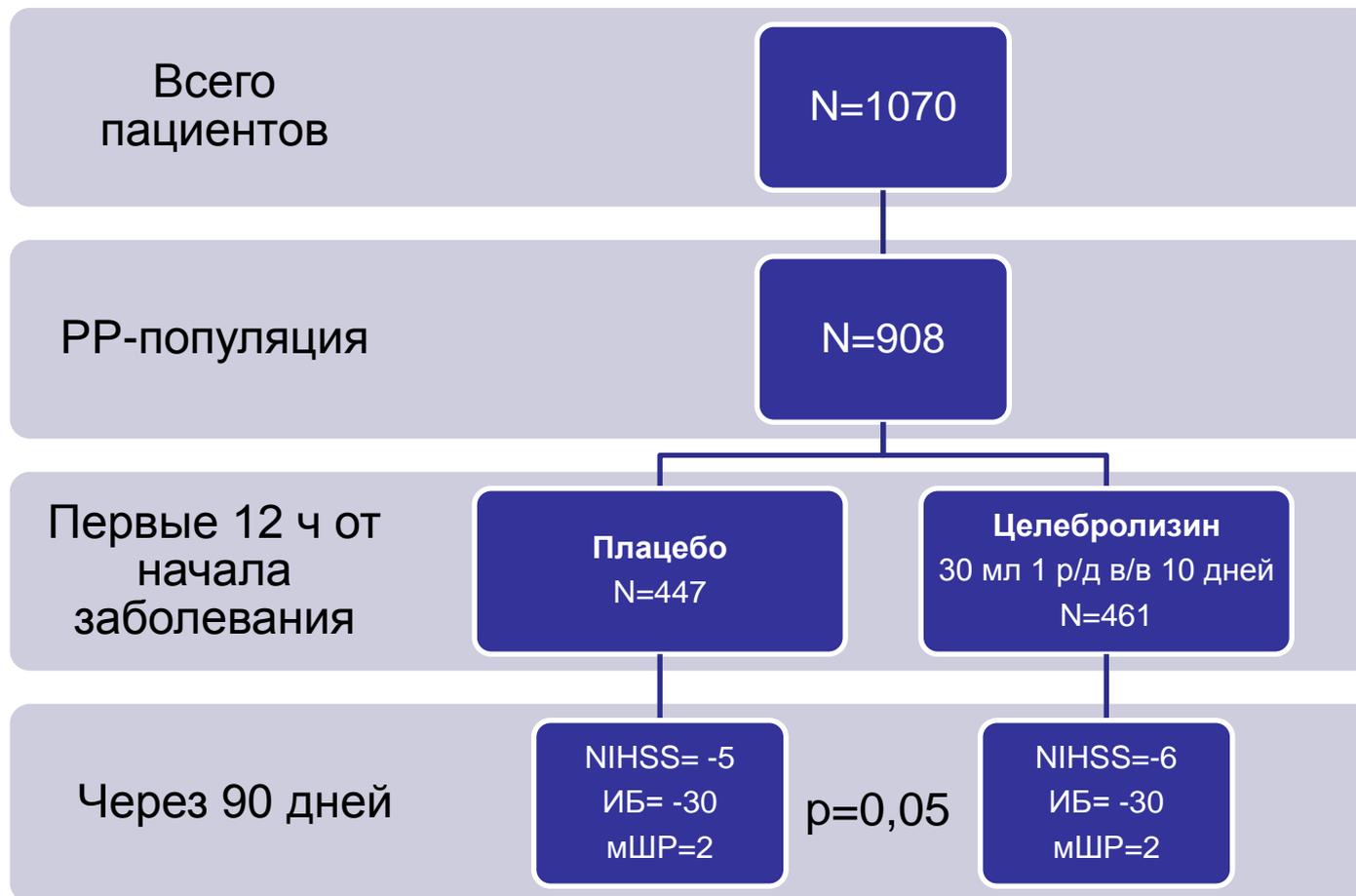
Церебролизин

- 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^{1,2}

¹Ladurner et al., 2005

²Haffner 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

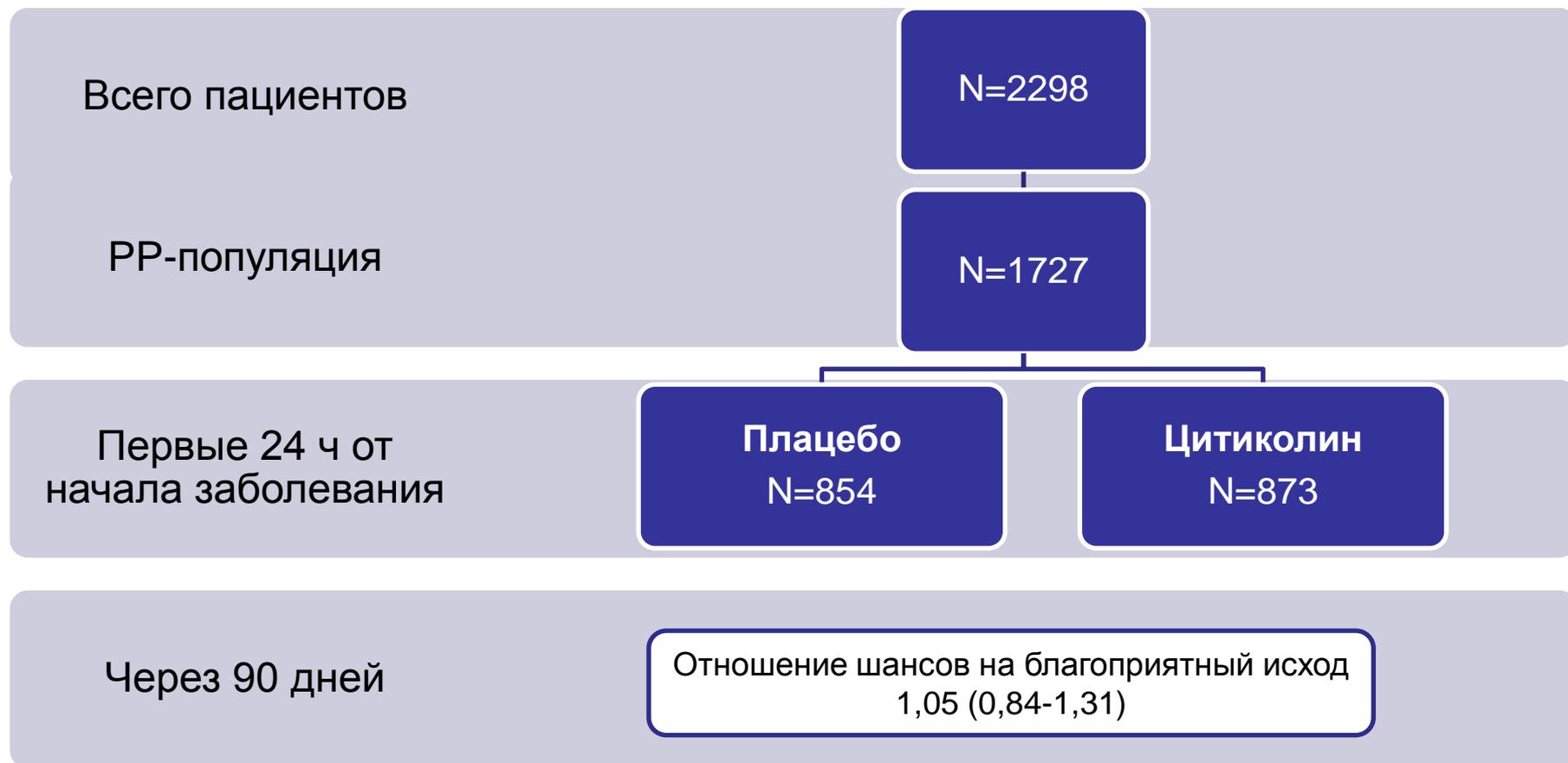
Цитиколин

- цитидин дифосфохолин –
монопнуклеотид, 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 восстановление¹
- Пилотное открытое многоцентровое исследование (РФ) при остром инсульте: уменьшение неврологического дефицита и увеличение способности пациентов к самообслуживанию²

1. Parnetti L. et al., 2001

2. 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^{1,2}

1. Пизова Н.Н. с соавт., 2012

2. 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 расстройств¹

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

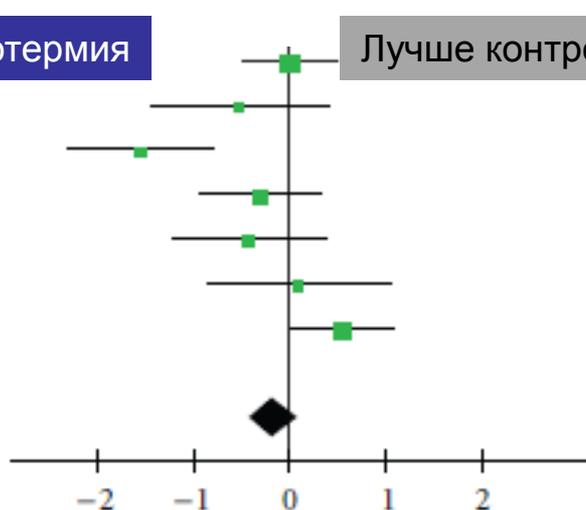
- Нейропротективный эффект связан с замедлением метаболических механизмов повреждения ткани мозга, снижением выброса глутамата, блокированием воспаления
- Доказана эффективность гипотермии после остановки сердца¹
- Потенциальная альтернатива гемикраниэктомии при злокачественных инфарктах

Гипотермия

- Эффективность – мета-анализ 7 исследований

Лучше гипотермия

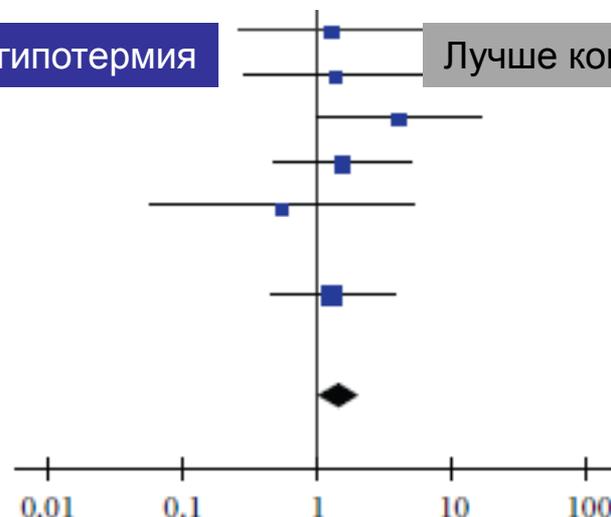
Лучше контроль



Клинический исход
-0,17 [-0,42; 0,08]

Лучше гипотермия

Лучше контроль



Смертность
ОР 1,6 [0,93; 2,78]

Гипотермия

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

¹Hemmen et al., 2010

² 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

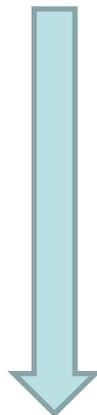


**прогрессирующие неврологические,
нейropsychологические и психические нарушения**

Клиническая картина # прогрессирование симптомов

компенсированная стадия ХИГМ

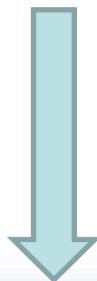
- астенизация, раздражительность, рассеянность и др.
- снижение внимания, работоспособности
- преходящие нестойкие неврологические симптомы (головная боль, головокружение и др.)



Клиническая картина # прогрессирование симптомов

субкомпенсированная стадия ХИГМ

- астенизация, плаксивость, психическая истощаемость
- тревожно-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 ХИМ¹⁻⁵
 - 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.¹
- Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 600 пациентов с ДЭ I, II, III ст.²
 - 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 сосудистых 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 нарушениями¹⁻³
 - 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 применении⁴⁻⁶

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

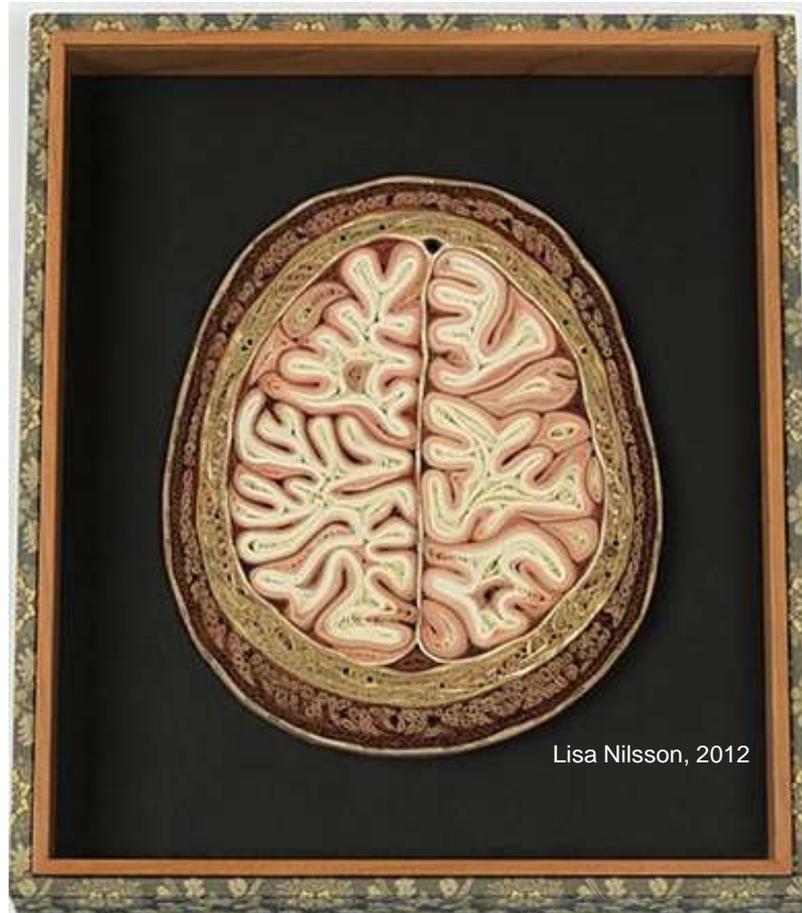
- антидепрессанты
- средства, улучшающие когнитивные функции
- средства, направленные на коррекцию нейрогенного нарушения мочеиспускания
- «противопаркинсонические» препараты
- ...

Тактика лечения

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



Благодарю за внимание!



Lisa Nilsson, 2012