

# Мультимодальная терапия острого ишемического инсульта

Отчет о сателлитном симпозиуме, проведенном EVER Neuro Pharma в рамках 18-й Международной медицинской встречи на Мондзее, Зальцбург, Австрия, 16–19 июня 2011 г.

James Gilbert J., Webber D., Touch Briefings, Лондон, Великобритания

**Сведения об авторах и докладчиках.** James Gilbert и Daniel Webber являются служащими компании Touch Briefings. Подготовка публикации была поддержана EVER Neuro Pharma. Данная статья основана на материалах презентаций, представленных докладчиками на 18-й Международной медицинской встрече на Мондзее, Зальцбург, Австрия, 16–19 июня 2011 г., которые впоследствии вычитали материал статьи.

**Докладчиками были:** профессор Matthias Endres, заведующий неврологическим отделением, университетская клиника Charité-Universitätsmedizin Berlin, Берлин, Германия; профессор Natan Bornstein, заведующий специализированным постинсультным блоком, неврологическое отделение, Тель-Авивский медицинский центр им. Суракки, Израиль; профессор Wilfried Lang, заведующий неврологическим отделением, клиника св. Иоанна Божьего, Вена, Австрия; профессор Didier Leys, университет Lille Nord de France, Лилль, Франция; профессор Michael Chopp, научный директор Института нейронаук, научно-клиническое объединение "Система здравоохранения им. Генри Форда", Детройт, Мичиган, США; профессор Dafin F. Muresanu, университет медицины и фармации "Iuliu Hatieganu", Клуж-Напока, Румыния.

## Концепция мультимодальной фармакотерапии инсультов

Профессор Matthias Endres открыл симпозиум докладом по использованию мультимодальной терапии – включая фармакотерапию и другие интервенции – для лечения острых ишемических инсультов (ОИИ) с целью улучшения наблюдаемых исходов. Спустя шесть месяцев после нелеченного ОИИ в 55% случаев пациенты или умирают, или становятся инвалидами. Ряд терапевтических подходов имеет уровень доказательности "А" для применения при ОИИ. К ним относят тромболизис, прием аспирина, пребывание в специализированном постинсультном блоке и выполнение гемикраниоэктомии. Перечисленные подходы эффективны и снижают заболеваемость и смертность.

В экспериментальных исследованиях были идентифицированы патофизиологические механизмы, запускаемые после развития ОИИ. В них также было изучено более 1000 терапевтических подходов для борьбы с острым инсультом в моделях на животных, однако, большинство из них так и не удалось внедрить в клинику для снижения заболеваемости и смертности пациентов. Профессор Matthias Endres назвал несколько возможных причин для такого барьера, включая сложную природу ОИИ [2]. После развития ОИИ запускается несколько каскадов сигнализации, в том числе поступление внеклеточного кальция, которое приводит к гибели нейронов в постинсультном ядре, и активация воспалительных клеток и вторичных механизмов клеточной смерти. После ОИИ активируются эндогенные защитные механизмы (рис. 1). Для эффективной борьбы с ишемическим повреждением лечение и исследования должны сосредоточиться на том, чтобы ограничить размеры переходной (промежуточной) зоны вокруг очага инсульта и добиться протекания как можно более ранней и эффективной нейрорегенерации [3].

При фармакологическом и иных видах лечения ОИИ требуется применение мультимодального подхода. Все эти виды лечения должны быть тщательно протестированы в сложных моделях на животных, чтобы убедиться в надежном положительном результате как на гистологическом, так и функциональном

уровне, после чего должен быть выполнен целый ряд клинических исследований, результатом которых может стать внедрение той или иной терапии во врачебную практику [4, 5].

Целями мультимодальной терапии, направленной на ускорение восстановления пациентов, могут быть поврежденные нейроны, глиальные клетки и сосуды. В моделях у грызунов наблюдается селективная гибель нейронов, не пан-некроз, когда ГАМК-ергические нейроны (ГАМК =  $\gamma$ -аминомасляная кислота) полностью утрачиваются, а интернейроны и эндотелиальные клетки остаются. Также имеют место глиоз и рубцевание. В экспериментальных исследованиях в специфических областях мозга, где расположены клетки-предшественники, был выявлен эндогенный нейрогенез [6, 7]. Повреждение мозга, подобное ишемическому инсульту, заставляет клетки-предшественники пролиферировать, дифференцироваться и созревать в нейроны. Эти пролиферирующие клетки продуцируют также нейротрофические факторы, которые способствуют защите выживающих нейронов [6, 8]. Подавление ряда генов, связанных с клеточным циклом, может вызвать апоптоз в нейронах. Однако, стимуляция этих генов, включая эффекторный ген E2F2, может заставлять клетки-предшественники включаться в митоз.

Профессор Endres отметил важность воздействия на глиальные клетки для восстановления после ОИИ. После ишемического

повреждения радиальные глиальные клетки головного мозга становятся реактивными астроцитами [9]. У мышей, трансгенных по зеленому флюоресцентному белку (GFP), экспрессируемому под контролем нестенового промотора, имеется возможность отследить судьбу эндогенных клеток-предшественников после ишемического повреждения [9]. Манипулирование и избыточная экспрессия дополнительных генов, включая Pax6 и Olig2, позволяет высветить, стали ли эти клетки-предшественники нейронами или глией [10].

Усиление васкулогенеза и ангиогенеза также является важным для улучшения восстановления после ОИИ. Плейотропные подходы, реализуемые через факторы роста и нейротрофины и опосредующие эндогенные механизмы репарации мозга посредством образования новых кровеносных сосудов, могут быть инициированы эндотелиальными клетками кровеносных сосудов [11]. Образование вновь сформированных кровеносных сосудов может быть еще больше усилено, если экспериментальных животных помещать в условия, когда им приходится выполнять повышенную физическую активность. У таких животных наблюдалась более высокая скорость кровотока, с более меньшим объемом повреждения и более лучшим восстановлением поведения [11]. Фармакологическое ингибирование ангиогенеза приводит к утрате всех протективных эффектов, наблюдаемых при выполнении повышенной физической активности.

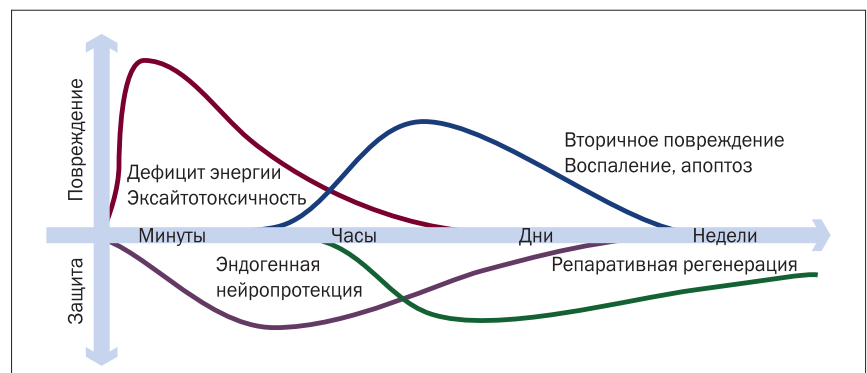


Рис. 1. Сложность патофизиологических механизмов повреждения и восстановления после острого ишемического инсульта [2]

Более раннее начало реабилитации связано с большим количеством циркулирующих эндотелиальных клеток [12]. В исследованиях с химерными животными, когда костный мозг от нативных мышей замещали таковым от трансгенных мышей, экспрессирующих зеленый флуоресцентный белок (GFP), были обнаружены циркулирующие эндотелиальные клетки в мозге после ОИИ [11].

Профессор Endres продолжил свой доклад обсуждением сложности модельных систем, требуемых для изучения регенерации и восстановления. После тяжелого инсульта поведение животных напоминает таковое у пациентов с инсультом: они либо погибают, либо у них наблюдается некоторая степень восстановления, сопровождаемая сохранением тяжелых нарушений. В противоположность этому, вслед за легкими повреждениями может наблюдаться практически полное восстановление [13]. Это делает трудным провести различия в механизмах, участвующих в улучшении восстановления. Компенсация поведения осуществляется за счет "избыточности" мозга, адаптивной пластичности (когда функцию берут на себя другие области мозга) и некоторой регенерации. Репрезентативным в этом плане является исследование, в котором фокальные повреждения были индуцированы у грызунов и обезьян [14]. При этом картировали области мозга, ответственные за моторную координацию передних конечностей. Фокальные повреждения приводили к утрате функции передних конечностей, которая могла быть восстановлена после интенсивных тренировок; наблюдаемая компенсация развивалась за счет нейропластичности, индуцированной тренировками. Для демонстрации дефицита обучения у мышей может быть использован водный лабиринт Морриса – прибор для обучения пространственной ориентации, где мыши учатся находить скрытую под водой платформу. После ишемического повреждения мыши продолжают выполнять этот тест так же, как и контрольная группа. Однако, изменение условий теста приводило к трудностям в смене стратегии обучения [15].

Важное значение имеет изучение сложных конечных точек исследования в моделях на животных, включая нейропсихологические конечные точки, такие как постинсультная депрессия. Предоставление грызунам обычной питьевой воды и воды с сахарозой с последующим подсчетом потребления сахарозы является маркером гедонического или ангедонического поведения и может быть использовано для оценки выраженности депрессии и уныния у грызунов. После ишемического инсульта у животных наблюдалось снижение потребления сахарозы, которое может быть обращено с помощью антидепрессантов [16]. При этом могут быть задействованы разные механизмы, включая нейротрофины и нейрогенез. Значительную роль могут играть нейрамины, такие как серотонин, и особенно дофамин. У мышей с ОИИ наблюдается снижение дофаминергических уровней, что коррелирует с повышенным уровнем уныния. Введение ингибиторов обратного захвата серотонина может обращать этот эффект, причем это обращение коррелирует с восстановлением уровней дофамина [17]. Исследование пациентов с такими же повреждениями, как и в модели постинсультного повреждения у мышей, с помощью техники магнитно-резонанс-

ной визуализации выявило наличие вторичных повреждений в среднем мозге, с идентификацией валлеровской дегенерации и нарушения сигнализации в черном веществе.

Последним ключевым аспектом ОИИ, на котором остановился профессор Endres, была нейромодуляция. Терапия может модулировать процессинг посредством разнообразных механизмов, направленных на улучшение восстановления после инсульта – как фармакологически, чтобы повысить содержание серотонина, дофамина, норадреналина или нейротрофинов, так и с помощью физической активности. Например, в проспективном исследовании, направленном на оценку флуоксетина в качестве профилактического средства у пациентов после ОИИ с тяжелым парезом рук, было выявлено снижение частоты депрессии и улучшение балльной оценки движений [18].

Также могут быть использованы нефармакологические подходы, включая модуляцию конкурентного взаимодействия между полушариями с помощью стимулирующих или тормозящих устройств, действие которых направлено на стимуляцию гемисферы и улучшение функционального восстановления. Эти устройства могут быть использованы в комбинации с фармакотерапевтическими средствами [19].

Завершая доклад, профессор Endres отметил, что не существует универсального подхода к лечению ОИИ. Для улучшения восстановления важное значение имеет применение мультимодального подхода, включающего фармакотерапию и реабилитацию. Для того, чтобы та или иная терапия была внедрена в клинику, прежде ее нужно всесторонне протестировать в сложных модельных системах на животных и апробировать в клинических исследованиях высокого качества.

Профессор Natan Bornstein обсудил данные о применении нейропротективных средств для лечения ОИИ. Не смотря на то, что многие из этих средств были эффективны, по крайней мере, в некоторых экспериментальных моделях инсульта, ни одно из них ни проявило достаточной клинической эффективности в клинических исследованиях фазы III. Профессор Bornstein обратил внимание аудитории на положительный лечебный эффект церебролизина, обнаруженный в исследовании "Применение церебролизина у пациентов с острым ишемическим инсультом в Азии (Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia (CASTA))", и будущие перспективы клинических исследований церебролизина [20]. Профессор Bornstein ранее уже освещал эту тему на недавно прошедшей 20-й Европейской конференции по инсульту, Гамбург, 24–27 мая 2011 г.

### ***Церебролизин плюс тромболизис – комбинированная терапия, повышающая вероятность более быстрой реабилитации***

Профессор Wilfried Lang обсудил значимость церебролизина для лечения ОИИ, представив данные одного из последних исследований, в котором было изучено применение комбинированной терапии церебролизином и тканевым активатором плазминогена (tPA) при этой патологии (Lang и соавт., неопубликованные данные). В настоящее время tPA используется в качестве терапии первой линии при ОИИ с целью повышения выживаемости. Однако,

лишь ограниченное число пациентов способно получить эту терапию. Частота тромболизиса варьирует: в инсультных центрах, расположенных около густо населенных районов, частота тромболизиса выше, поскольку большая часть пациентов прибывает в центр в течение времени, когда еще может быть начата подобная терапия. tPA является стандартной терапией ОИИ. Церебролизин одобрен в качестве самостоятельной терапии для лечения ОИИ приблизительно в 50 странах мира, однако, в настоящее время он не рассматривается в качестве стандартной терапии и часто комбинируется с tPA. Подобная комбинация имеет важное значение, поскольку хотя tPA и может восстанавливать проходимость сосудов и кровотока через них, он обладает рядом побочных эффектов, включая возможность развития эскайотоксических судорог. Вместе с тем, в экспериментальных моделях ОИИ было показано, что церебролизин обладает нейропротективным действием в отношении внутриклеточного накопления кальция, глутаматного ответа и поведенческих исходов [21–23].

Профессор Lang обсудил результаты одного из новых проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследований, в котором на территории пяти Европейских стран была изучена безопасность и эффективность комбинированной терапии рекомбинантным tPA и церебролизином при ОИИ. Исследование было спланировано и начато до внедрения STAIR-критериев (STAIR = Stroke Therapy Academic Industry Roundtable – Научно-промышленный круглый стол по лечению инсультов) и, соответственно, не было спланировано таким образом, чтобы следовать рекомендованному дизайну для проведения клинических исследований инсульта и оценивать рекомендуемые клинические исходы [24, 25]. Первичная цель исследования сводилась к тому, чтобы изучить влияние комбинированной терапии на функциональный статус пациентов по модифицированной шкале Ранкина (modified Rankin Scale (mRS)) спустя 90 дней после начала лечения. Вторичные цели исследования были направлены на оценку эффективности церебролизина и включали отслеживание динамики изменений по Шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) относительно исходного уровня. Также было проанализировано количество пациентов (респондеров), чувствительный к лечению. Хорошим респондером считался пациент, у которого значения по шкале NIHSS достигали 0–1 баллов, или наблюдалось улучшение не менее чем на 6 баллов относительно исходного уровня по этой же шкале, в то время как, пациенты улучшение состояния которых не достигло 6 баллов или значение по шкале NIHSS было больше чем 1 балл, считались не ответившими на терапию. Дополнительно в ходе исследования мониторировали изменения по Шкале комы Глазго (Glasgow outcome scale) и Индекса Бартеля (Barthel Index), которые отражали степень инвалидизации после ОИИ. Кроме того, собирались данные о безопасности лечения, включая побочные эффекты и смертность.

Пациенты, которые были рандомизированы к приему активной терапии (n=60), получали ежедневно инфузию церебролизина объемом 30 мл в течение 10 дней подряд после завершения тромболитической терапии

рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) алтеплазой, 0,9 мг/кг в виде внутривенной инфузии. Контрольная группа (n=59) получала инфузию плацебо (100 мл физиологического раствора) после завершения тромболитической терапии rtPA. Пациентов включали в исследование в том случае, если симптомы развивались в течение трех часов до начала введения rtPA. Пациентов исключали из исследования, если у них по данным компьютерной томографии имелось внутричерепное кровоизлияние или симптомы ишемической атаки начинались более чем за три часа до начала тромболитической терапии. Профессор Lang остановился на демографической характеристике пациентов, включенных в исследование. Он подчеркнул, что пациенты как в группе с церебролизин, так и плацебо-группе имели одинаковое время между началом заболевания и госпитализацией, а также одинаковое время до выполнения инфузии rtPA. Тяжесть состояния пациентов на момент включения в исследование по данным шкалы NIHSS незначительно различалась между группами (группа с церебролизин: 12,3±5,39, плацебо-группа: 11,66±5,42).

Обе группы лечения не различались по первичной конечной точке исследования как при проведении анализа среди всех пациентов, включенных в исследование и начавших получать терапию (intention-to-treat population (ITT)) (p=0,629), так и среди тех пациентов, которые завершили исследование придерживаясь его протокола (per protocol population (PP)) (p=0,678). Анализ изменений по шкале mRS выявил больший ответ на терапию в группе с церебролизин в течение первых 10 дней лечения. Однако, в течение 90 дней ответ на лечение был одинаковым в обеих группах. Подобные результаты свидетельствуют о том, что пациенты, которые получали церебролизин, отвечали на лечение раньше по сравнению с теми, которые получали только rtPA. Аналогично, в более ранние отметки времени достоверно большее количество пациентов отвечало на лечение в группе с церебролизин по сравнению с той, которая получала только rtPA (p=0,002) по данным шкалы NIHSS. В конце исследования приблизительно 75% пациентов в каждой группе были классифицированы как респондеры. Однако, на 5-й день (p=0,002), 10-й (p=0,019) и 30-й (p=0,038) между группами наблюдались достоверные различия, что свидетельствует о том, что пациенты из группы с церебролизин отвечали на лечение быстрее по сравнению с теми, которые принимали только rtPA (рис. 2). Между обеими группами не было обнаружено достоверных различий по профилю безопасности, смертности и вторичным внутричерепным кровотечениям. Наличие различий между группами по исходным значениям NIHSS указывает на то, что группа принимающая церебролизин изначально находилась в худших условиях. Этим можно объяснить одинаковый уровень побочных эффектов в двух группах и отсутствие у церебролизина эффекта, связанного с повышением выживаемости пациентов.

Профессор Lang заключил, что комбинированное применение тромболитика и церебролизина является безопасным. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение церебролизин в течение 10 дней увеличивает частоту ответов на проводимую терапию, что, в свою очередь, может указывать на уве-

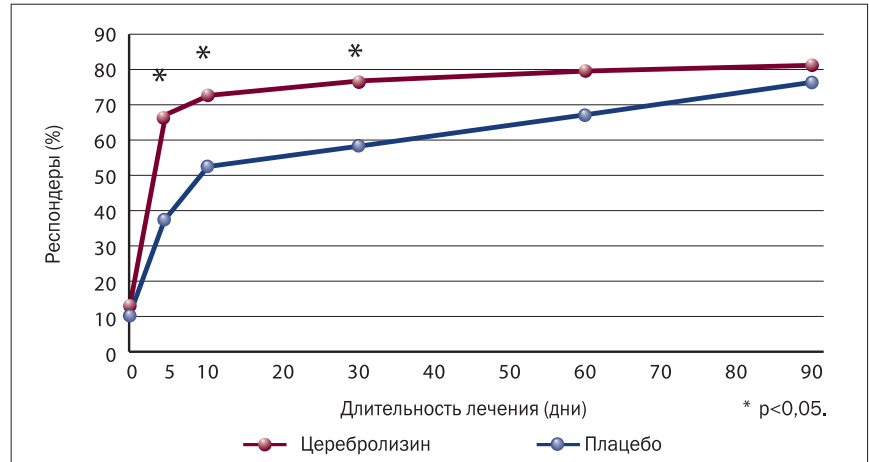


Рис. 2. Процент пациентов, которые были чувствительны к проводимому лечению после острого ишемического инсульта на основании изменения значений по Шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS)

личение вероятности ранней мобилизации. Тем не менее, первичная цель исследования – продемонстрировать достоверное преимущество церебролизина к 90-му дню по шкале mRS – не была достигнута. Появление рекомендаций STAIR привело к изменению дизайна клинических исследований инсульта. В связи с этим необходимо проведение дальнейших клинических исследований, которые бы включали церебролизин и были выполнены в соответствии с рекомендациями STAIR.

### Терапия, направленная на увеличение выживаемости после острого ишемического инсульта – обзор клинических данных

Профессор Didier Leys продолжил тему лечения, сделав обзор доступных современных клинических данных с акцентом на улучшении выживаемости после ОИИ. Профессор Leys начал с того, что выделил ряд вопросов, требующих ответа: является ли оценка смертности приемлемой конечной точкой в клинических исследованиях ОИИ, каково влияние современной терапии (аспирин, тромболитик, tPA и лечение больного в специализированном постинсультном блоке) на смертность и каковы эффекты другой экспериментальной терапии при ОИИ.

Об исходе после ОИИ судят по изменению значений шкалы mRS. Пациенты, которым присваивается 0 по этой шкале, выписываются

из отделения без каких-либо осложнений и считаются полностью выздоровевшими после инсульта. Умершим пациентам присваивается значение 6. Проводимое лечение направлено на снижение инвалидизации после ОИИ, и хотя большее количество пациентов может достигать значений 0–1 по шкале mRS, это же лечение может сопровождаться увеличением риска смертности [26, 27]. Другие виды лечения могут не влиять на достижение значений на нижнем конце шкалы mRS, но могут снижать количество пациентов со значением 6 по этой шкале (рис. 3, терапия В). И хотя это может быть приемлемым, но то же самое лечение может увеличивать количество пациентов, имеющих 5 баллов по шкале mRS, что будет свидетельствовать о росте числа пациентов с тяжелой инвалидизацией. Профессор Leys высказал свое мнение о том, что должен использоваться такой вид лечения, который повышает вероятность хорошего исхода (0–1 балл по шкале mRS) и снижает количество пациентов в диапазоне 5–6 баллов по шкале mRS; к примеру, такой профиль имеет tPA (рис. 3, терапия С).

При ОИИ смертность как исход более полезна для оценки безопасности, нежели для определения эффективности лечения. Лечение, которое увеличивает количество пациентов без осложнений (mRS 0–1) и/или количество пациентов, у которых есть некоторые нарушения, но с собственными силами они все еще справляются без посторонней помощи (mRS 0–2), представляет интерес лишь в том случае, если оно не увеличивает смертность.

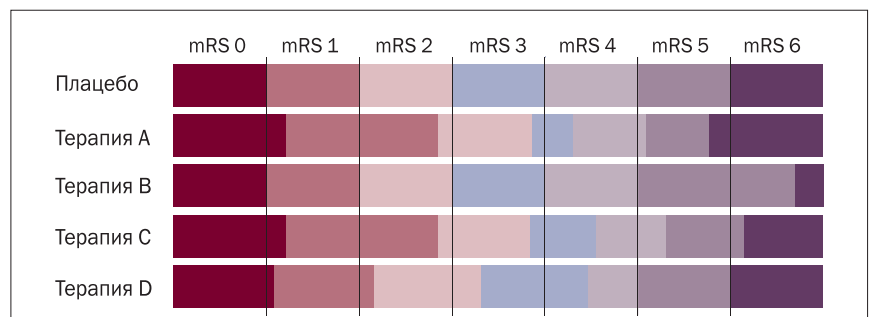


Рис. 3. Выбор приемлемой терапии для острого ишемического инсульта на основании изменения значений по модифицированной шкале Ранкина (mRS)

Пациентов волнует риск развития у них инвалидизации после перенесенного инсульта, поэтому важно знать, будет ли лечение увеличивать или снижать этот риск.

Смертность зависит от тяжести инсульта определяемой по шкале NIHSS, чем выше балл по шкале NIHSS, тем выше показатель смертности. Более 50% таких пациентов умрут более чем через 7 дней после лечения, скорее вследствие осложнений или сопутствующих заболеваний, которые наблюдаются после лечения, включая инфекцию и эмболию легочной артерии, нежели в результате инсульта. Больше количество смертей (75%) наблюдается у пожилых пациентов. Наблюдение за пациентами в специализированном постинсультном блоке может снизить вероятность развития смертельного исхода.

Предикторы смертности одинаковы в различных исследованиях и включают: возраст пациента, тяжесть состояния (NIHSS), уровень гликемии, гипертермия (как результат внутрибольничной инфекции), чем выше вышеуказанные показатели, тем хуже прогноз для пациента, а также размер зоны инфаркта и геморрагическая трансформация. Пациенты могут быть госпитализированы и с низкими значениями по шкале NIHSS, но даже после тромболизиса и отчетливого восстановления у некоторой части из них все еще сохраняется риск развития неблагоприятных исходов в виде кровотечения и повторного тромбоза.

Профессор Leys перечислил четыре основных вида терапии, в отношении которых было показано, что они снижают смертность после ОИИ: аспирин, rtPA (два окна времени для введения этого препарата), пребывание в специализированном постинсультном блоке и оперативное вмешательство. Способность каждого из перечисленных видов лечения предотвращать развитие смертельных исходов и инвалидизации, степень которой требует постороннего ухода за пациентами, в расчете на 1000 пациентов с ОИИ представлена в табл. 1. Выполнение после ОИИ гемикраниоэктоми приводит к защите почти 50% пациентов, в то время как наименее эффективным является аспирин, который при назначении 1000 пациентов предотвращает лишь 12 случаев смерти или инвалидизации с зависимостью от посторонней помощи (табл. 1).

Исследование данных от 1 млн. пациентов с ОИИ показало, что пребывание в специализированном постинсультном блоке является наиболее эффективным лечением. Все четыре вида лечения были эффективны в отношении предупреждения смертности и инвалидизации с зависимостью от посторонней помощи (табл. 1). Была проанализирована также эффективность этих видов лечения в предупреждении только лишь смертности. Мета-анализ результатов пребывания пациентов в специализированных постинсультных блоках показал способность данного подхода снижать смертность на 18%, эффективно улучшая исход у пациентов с ОИИ [28].

Аспирин не влиял на последствия самого инсульта, но снижал вероятность раннего рецидива инсульта. У пациентов, у которых наблюдается хорошая динамика восстановления после введения tPA в течение последующих 24 ч может наблюдаться рецидив ишемического инсульта, а аспирин может снизить вероятность наступления этого события. Профессор Leys назвал основополагающие

**Таблица 1. Предотвращение развития смертельных исходов и инвалидизации, степень которой требует постороннего ухода за пациентом, в зависимости от выбранной стратегии терапии**

	Предотвращенные осложнения (в расчете на 1000 пролеченных пациентов)	Процент жителей, которые получают соответствующее лечение (%)	Осложнения, которых удалось избежать (в расчете на 1 млн. жителей)
АСК	12	80	23
rtPA <3 часов	143	10	34
rtPA 3–4,5 часов	71	20	34
Специализированный постинсультный блок	50	100	120
Гемикраниоэктомия	500		

АСК – ацетилсалициловая кислота; rtPA = рекомбинантный тканевый активатор плазминогена

клинические исследования, в которых была изучена роль аспирина более чем у 40000 пациентов [29, 30]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что аспирин эффективно снижает частоту ранних рецидивов ОИИ после любого инсульта, включая геморрагический, в течение последующих 3 месяцев и эффективно снижает риск смерти и инвалидизации с зависимостью от посторонней помощи после острого инсульта. Однако, аспирин не был способен эффективно снижать смертность, взятую отдельно (без инвалидизации).

После развития ОИИ и лечения его с помощью tPA 10% пациентов умрет в течение последующих трех месяцев, половина из них – в течение первых семи дней [31, 32]. Эта смертность не является неизбежной, поскольку имеющийся риск развития кровоизлияний и других осложнений инсульта может быть снижен во время пребывания в специализированном постинсультном блоке. Приведенная смертность характерна обычно для пожилых пациентов, у которых не наблюдается повышенный риск смерти вследствие кровотечений после применения tPA но смертельные исходы связаны с сопутствующими заболеваниями и осложнениями, включая пневмонию и инфекцию. Более тщательное наблюдение и уход за этими пациентами в специализированном постинсультном блоке может привести к снижению смертности. Задержка в назначении лечения tPA приводит к увеличению смертности [31, 32].

Декомпрессионная хирургия является четвертым из тех видов лечения, для которых была доказана их способность снижать смертность после ОИИ. Мета-анализ выявил 70% смертность в неоперированной группе, и только около 20% в группе, перенесшей декомпрессионное хирургическое вмешательство [33, 34]. Декомпрессионное хирургическое вмешательство, выполненное пациентам до развития комы у них, может снизить показатель смертности. Профессор Leys представил неопубликованные данные, полученные на собственной группе из 50 пациентов, перенесших декомпрессионное хирургическое вмешательство. В анализе, выполненном спустя один год после операции, были получены воспроизводимые результаты, суть которых – снижение количества пациентов с более высокими баллами инвалидизации, причем у некоторых из них значение mRS оказалось даже на уровне 1 балла.

В настоящее время нет данных о влиянии на смертность других видов лечения, таких как интра-артериальный тромболизис, тромбэктомия, нейро-сонотромболизис, стимуляция крылонебного ганглия, лазер и гипотермия. Во всех

этих исследованиях смертность использовалась как показатель безопасности, но не эффективности. Для экспериментальных видов лечения, включая применение церебрוליрина, характерна очень низкая частота общей смертности (5,4%). При анализе ИТТ пациентов в рамках исследования CASTA была обнаружена более низкая медиана исходных значений по шкале NIHSS (9 баллов). Как следствие, ожидаемой является более низкая смертность и более высокая частота восстановления, поскольку в целом по группе не приходится вести речь о тяжелых формах инсульта. При анализе подгрупп было выявлено, что у пациентов с более тяжелым инсультом (NIHSS > 12 баллов) наблюдается достоверно более высокая смертность в плацебо-группе (20,2%) по сравнению с группой приема церебрוליрина (10,5%) [20].

Профессор Leys подытожил, что смертность в клинических исследованиях является конечной точкой, отражающей безопасность лечения, и не подходит для оценки его эффективности. Лечение в специализированном постинсультном блоке, аспирин и гемикраниоэктомия снижают как саму смертность при ОИИ, так и инвалидизацию с зависимостью от посторонней помощи, в то время как rtPA не влияет на показатель смертности, по крайней мере, в течение 4,5 ч, а после этого времени оказывает негативное влияние на данный показатель. Причиной тому являются геморрагические осложнения, которые связаны с введением rtPA.

*Данная публикация опубликована в сокращенном виде. Полная версия находится в представительстве компании Ever Neuro Pharma в Украине.*



**"ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ"**  
**Представительство в Украине**  
 "Хорайзон Подол Бизнес Центр",  
 офис 5-А, Киев, 04070  
 ул. Набережно-Крещатичная, 9  
 Тел. 0 (44) 545-7710  
 Факс 0 (44) 224-5746(7)  
 www.cerebrolysin.com.ua