

Клинико-фармакологическая оценка эффективности применения инфузионного пирарцетама у пациентов с инфарктом головного мозга

Пирогова Л.А.¹, Гончарук В.В.¹, Филина Н.А.², Житко Н.Л.², Пилиук О.В.², Кветко О.В.², Цитко, И.В.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

²Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации, Беларусь

Pirogova L.A.¹, Goncharuk V.V.¹, Filina N.A.², Jitko N.L.²,

Pilyuk O.V.², Kvetko O.V.², Tsitko I.V.²

¹Grodno State Medical University, Belarus

²Grodno regional clinical hospital of medical rehabilitation, Belarus

Clinical and pharmacological assessment of the effectiveness of infusion piracetam in patients with brain infarction

Резюме. Представлена клинико-фармакологическая оценка эффективности и безопасности применения пирарцетама (инфузионного раствора с последующим переходом на пероральные формы) у пациентов с инфарктом головного мозга. В исследование вошли 48 пациентов с инфарктом головного мозга. Неврологический статус оценивали в баллах по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США. Оценку степени инвалидизации пациентов проводили по шкале Ренкина, а также путем вычисления индекса Бартела. Показатели оценивались трижды: при поступлении, через 4 и через 8 недель. Установлено, что инфузионный пирарцетам эффективен в терапии инфаркта головного мозга, поскольку способствует регрессу неврологических нарушений и афатических расстройств, улучшению речевых функций, а также уменьшению степени инвалидизации пациентов. Не было отмечено нежелательных реакций и неудовлетворительной переносимости инфузионного пирарцетама.

Ключевые слова: пирарцетам, инфаркт головного мозга, эффективность, афазия, инвалидизация, шкала Ренкина, индекс Бартела.

Summary. The goal of the study was the clinic and pharmacologic evaluation of the safety and efficacy of piracetam usage (parenteral and then enteral forms) at the patients (n=48) with acute ischemic stroke. Severity of the acute ischemic stroke was evaluated in score according to National Institute of Health Stroke Scale of USA. The degree of invalidization evaluated according to Rankin scale as well as to Barthel index. These indices calculated triple, i.e. at time of hospitalization, then after 4 and 8 weeks of treatment. It was revealed that parenteral administration of piracetam was effective in brain infarct treatment due to the regress of neurologic and speech disorders, as well as to decreasing of invalidization degree. During the study the side effects and intolerability of parenteral form of piracetam not been observed.

Keywords: piracetam, brain infarction, efficacy, aphasia, invalidization, Rankin scale, Barthel index.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – третья по частоте причина смерти после заболеваний сердца и новообразований [1].

Как показывает анализ литературы, все более широкое распространение получает применение у пациентов с указанной патологией так называемых нейрометаболических церебропротекторов [2]. Максимальной терапевтической активностью среди препаратов данной группы обладают ноотропные средства, наиболее известным из них является пирацетам [3].

Пирацетам был разработан в середине 1960-х годов компанией UCB (Union Chimique Belge) Pharmaceutical в Бельгии и первоначально использовался для лечения морской болезни. Между 1968 и 1972 гг. был проведен ряд исследований по пирацетаму (к 1972 г. было опубликовано 700 статей), которые открыли его способность облегчать обучение, предупреждать амнезию, вызываемую гипоксией, а также нормализовать электроэнцефалограмму после перенесенной гипоксии. В 1972 г. фармакологическая уникальность пирацетама привела руководителя и координатора исследований в UCB Pharmaceutical к формулировке полностью новой категории лекарств: ноотропных препаратов [4].

В настоящее время существует более десяти «пирацетамоподобных» лекарственных средств, включая сам пирацетам, которые применяются в различных странах мира или находятся на той или иной стадии клинических исследований. К ним относятся пирацетам, леветирацетам, селетрацетам и бриварацетам (разработаны UCB Pharma, Бельгия); оксирацетам (разработан ISF, Италия); анирацетам (разработан Roche Pharmaceuticals, Швейцария); прамирацетам (разработан Warner-Lambert, США) [5, 6].

Благодаря своим свойствам пирацетам нашел чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, острого или хронического алкоголизма, травм и различных дегенеративных поражений мозга и т.п. Пирацетам применяется для улучшения умственной деятельности, особенно в пожилом и старческом возрасте; восстановления нормального темпа умственного развития у детей; лечения дислексии, вестибулярных нарушений, сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, тромбоз, инфаркт головного мозга) и заболеваний крови (анемия), а также для повышения устойчивости организма к экстремальным условиям [4, 6].

Клинические исследования применения пирacetama при инфаркте головного мозга с позиций доказательной медицины стали проводиться с начала 1990-х годов [7–12].

В первое рандомизированное мультицентровое исследование [7] было включено 158 пациентов с инфарктом головного мозга, среди которых было 67 с афазией. Для оценки эффективности пирacetama применялись стандартные тесты функциональной активности (индекс Barthel, тест Kuriansky), тест афазии (Aachen Aphasia Test) и тест восприятия (Rivermead Perception Assessment Battery). Через 12 недель в группе с афазией, в которой пациенты получали пирacetam, было выявлено статистически значимое уменьшение афатических расстройств по сравнению с плацебо [7].

В рандомизированном мультицентровом исследовании PASS (Piracetam in Acute Stroke Study) пирacetam назначался 927 пациентам с инфарктом головного мозга внутривенно в дозе 12 г в сутки 4 недели и в последующие 8 недель в дозе 4,8 г в сутки перорально. В первой подгруппе (460 пациентов) лечение начиналось в первые 6 часов от начала инфаркта головного мозга, во второй подгруппе начало лечения было отсрочено свыше 6 часов. В подгруппе с ранним началом лечения по сравнению с плацебо отмече-

ны лучший регресс неврологических симптомов ($p=0,07$), улучшение показателей функциональной активности ($p=0,02$) и более выраженный регресс афатических расстройств ($p=0,02$). В продолжение этого в исследовании PASS II были включены только пациенты с инфарктом в системе средней мозговой артерии (800 пациентов), лечение которых было начато в первые 6 часов от начала инфаркта головного мозга. Лечение пирacetамом проводилось по той же схеме, что и в исследовании PASS. При использовании теста Frenchay Aphasia Screening было установлено статистически значимое улучшение состояния пациентов с афатическими расстройствами при лечении пирacetамом по сравнению с плацебо. Через 4 недели от начала лечения выявлена эффективность пирacetama в виде большего регресса очаговых неврологических симптомов по шкале Orgogoso и большей функциональной активности по индексу Barthel. У пациентов без афазии через 12 недель менее выраженными по сравнению с группой плацебо были пост-инсультные когнитивные расстройства по шкале Mini-Mental State Examination [8, 9].

Эффективность пирacetama при восстановлении речевых функций оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в 2000 г. J. Kessler

и соавт. Показано достоверное повышение уровня метаболизма по данным позитронно-эмиссионной томографии в речевых зонах левого полушария и достоверное улучшение речевых функций по сравнению с контролем при лечении пирарцетамом в дозе 4,8 г в сутки [10].

Нейропсихологическое тестирование в другом рандомизированном исследовании обнаружило значимое восстановление афазии в группе лечения по сравнению с группой плацебо, при этом в леченной пирарцетамом группе отмечалось существенное смещение индекса а-активности от лба к затылку, что, возможно, связано с восстановлением кортико-таламических связей [11].

Международным общественным объединением высококвалифицированных врачей – Кокрановским сотрудничеством по специальной методике проведено аналитическое обобщение исследований по применению пирарцетама при инфаркте головного мозга. Проанализировано 52 исследования, из которых было отобрано 10. Наиболее значимым выводом данного обобщения было то, что применение пирарцетама эффективно в лечении афазии после инфаркта головного мозга [12].

Таким образом, анализ литературных данных о применении пирарцетама в остром периоде нарушения мозгового кровообращения

позволяет считать доказанной его эффективность в лечении инфаркта головного мозга. Обращают на себя внимание исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии, подтверждающие эту точку зрения.

Цель настоящего исследования – клинико-фармакологическая оценка эффективности и безопасности применения пирарцетама (инфузионного раствора с последующим переходом на пероральные формы) у пациентов с инфарктом головного мозга.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с инфарктом головного мозга от 36 до 88 лет, госпитализированные в первые двое суток с момента появления клиники, без соматической патологии в стадии декомпенсации, а также без психических расстройств, получавшие пирарцетам в виде инфузионного раствора.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие развернутых проявлений атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии, поражения центральной нервной системы иного генеза, текущей декомпенсации соматического или неврологического статуса, отягощенность аллергологического анамнеза. В исследование также не включались пациенты, получавшие другие лекарственные средства группы ноотропов, кроме

пирацетама.

Пациенты отбирались случайным образом из числа находившихся на лечении в Гродненской областной клинической больнице медицинской реабилитации в 2014 г.

В исследование вошли 48 пациентов с инфарктом головного мозга. Всем пациентам проводилась компьютерная или магнитно-резонансная томография для верификации диагноза и исключения другой патологии, а также комплекс обязательных диагностических мероприятий в соответствии с существующими стандартами и клинической картиной заболевания конкретного пациента.

Неврологический статус оценивали в баллах по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Оценка степени инвалидизации пациентов проводили по шкале Рэнкина, а также путем вычисления индекса Бартела.

Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) включает в себя оценку следующих неврологических показателей (в скобках указаны баллы, сумма которых – оценка по шкале, UN – исследование невозможно):

1а. Уровень бодрствования (0–3)

1б. Уровень бодрствования: ответы на вопросы (0–2)

1в. Уровень бодрствования: выполнение команд (0–2)

2. Движения глазных яблок (0–2)

3. Поля зрения (0–3)

4. Нарушение функции лицевого нерва (0–3)

5. Сила мышц верхней конечности (на стороне пареза) (0–4, UN)

6. Сила мышц нижней конечности (на стороне пареза) (0–4, UN)

7. Атаксия в конечностях (0–2, UN)

8. Чувствительность (0–2)

9. Речь (0–3)

10. Дизартрия (0–2, UN)

11. Гемиигнорирование (неглект) (0–2).

Отдельно оценивали нарушение речи, суммируя два показателя из шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS): «речь» и «дизартрия».

Оценка по шкале Рэнкина проводилась следующим образом:

0 – нет симптомов;

1 – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; пациент способен выполнять все обычные повседневные обязанности;

2 – легкое нарушение жизнедеятельности; пациент неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи;

3 – умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит самостоятельно;

4 – выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи;

5 – грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала;

6 – смерть пациента.

Шкала (индекс) Бартела включает в себя оценку следующих показателей (в скобках указаны баллы, сумма которых – оценка по шкале):

- Прием пищи (0, 5, 10)
- Прием ванны (0, 5)
- Персональная гигиена (0, 5)
- Одевание (0, 5, 10)
- Контроль дефекации (0, 5, 10)
- Контроль мочеиспускания (0, 5, 10)
- Пользование туалетом (0, 5, 10)
- Перемещение (0, 5, 10, 15)
- Способность к передвижению по ровной плоскости (0, 5, 10, 15)
- Преодоление лестницы (0, 5, 10).

Вышеназванные показатели оценивались трижды: при поступлении, через 4 и через 8 недель. Данные каждого пациента заносились в протокол исследования.

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0 (StatSoft. Inc.). Поскольку распределение в большинстве групп данных отличалось от нормального, результаты выражались как медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75-й процентиль). Сравнение данных с контролем проводилось с помощью непараметрических методов с использованием критерия парных сравнений Вилкоксона. Статистически достоверным различие между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$ [13].

Клиническая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в табл. 1.

Всем пациентам после поступления в стационар назначался пирарцетам в виде внутривенной инфузии в различных дозах: 14,58% пациентов получали пирарцетам в дозе 2 г в сутки, 20,83% – 3 г в сутки, 35,42% – 4 г в сутки, 20,84% – 5 г в сутки, 6,25% – 6 г в сутки и только 2,08% пациентов получали пирарцетам в максимальной дозировке – 12 г в сутки. Доза для каждого конкретного пациента подбиралась исходя из массы тела, клинической картины и переносимости лекарственного средства.

Длительность терапии инфузионным пирарцетамом в рамках данного исследования была следующей: в течение 1 недели инфузионный пи-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Общее количество пациентов, n	48
Муж./жен., n; %	25/23; 52,08%/47,92%
Средний возраст, лет	65,52
Минимальный возраст, лет	36
Максимальный возраст, лет	88
Атеротромботический подтип инфаркта головного мозга, n; %	31; 64,58%
Кардиоэмболический подтип инфаркта головного мозга, n; %	17; 35,42%
Дизартрия при поступлении, n; %	44; 91,67%

рацетам получали 6,25% пациентов, в течение 2 недель – 33,33%, в течение 3 недель – 35,42%, в течение 4–5 недель – 25% пациентов. При этом у 87,5% пациентов после окончания инфузионного курса терапия была продолжена пероральной формой пирарцетама, и только в 12,5% случаев пероральная форма пирарцетама не была назначена, что было связано с тяжестью состояния пациентов.

Ни у одного из пациентов, участвовавших в исследовании, не было отмечено нежелательных реакций и плохой переносимости инфузионного пирарцетама.

В ходе исследования (8 недель) не было зафиксировано случаев летальных исходов, повторных ишемических атак, инфаркта миокарда и других сосудистых нарушений.

Динамика неврологического статуса и степени инвалидизации па-

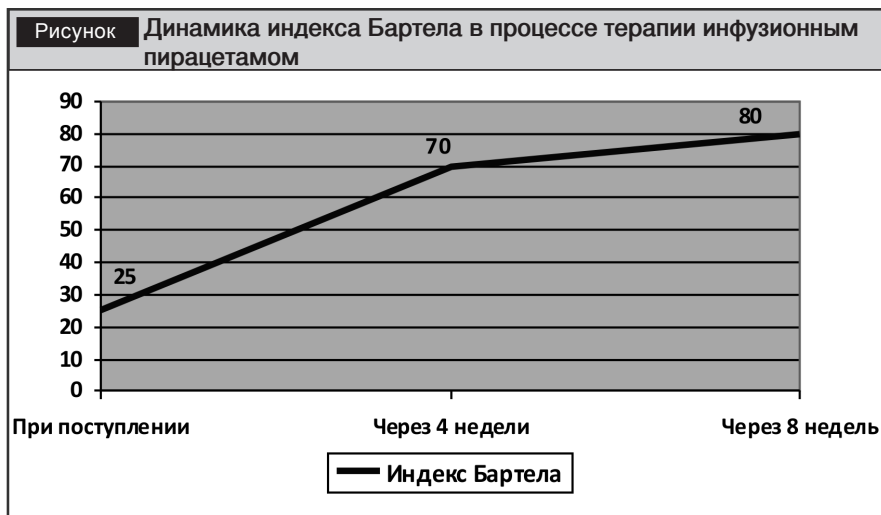
Таблица 2. Изменения неврологического статуса и степени инвалидизации пациентов, получавших инфузионный пирарцетам, через 4 и через 8 недель после остро́го ишемического инфаркта головного мозга

Шкала	При поступлении	4 недели	8 недель
NIHSS	15,0 (8,5; 21,5)	8,0 (3,0; 12,5)*	3,0 (0,0; 7,5)**
Рэнкина	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)*	1,0 (1,0; 2,0)**
Бартела	25,0 (10,0; 60,0)	70,0 (35,0; 85,0)*	80,0 (45,0; 100,0)**
Нарушение речи по NIHSS	3,0 (2,0; 4,0)	1,0 (0,5; 2,0)*	0,0 (0,0; 1,0)**

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль);

* – значение достоверно ($p < 0,05$) отличается от показателя при поступлении;

** – значение достоверно ($p < 0,05$) отличается от показателя в 4 недели.



циентов, получавших инфузионный пирацетам, через 4 и через 8 недель после острого инфаркта головного мозга представлена в табл. 2. При сравнении медиан оценок по шкалам NIHSS, Рэнкина и Бартела отмечен постепенный регресс неврологических нарушений ($p < 0,05$), а также уменьшение степени инвалидизации пациентов ($p < 0,05$). Динамика индекса Бартела в процессе терапии инфузионным пирацетамом представлена на рисунке.

В связи с наличием определенного количества клинических исследований, подтверждающих эффективность пирацетама в лечении речевых расстройств после инфаркта головного мозга [7–10, 12], представляется интересным анализ динамики восстановления речевых функций в рамках данного исследования.

Суммируя два показателя из шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS): «речь» и «дизартрия», и сравнивая их медианы, мы выявили статистически значимое уменьшение афатических расстройств и достоверное улучшение речевых функций (см. табл. 2).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности терапии инфузионным пирацетамом у пациентов с инфарктом головного мозга. Полученные данные согласуются с результатами клинических исследований применения пирацетама при инфаркте головного мозга [7–12].

Выводы:

1. Инфузионный пирацетам эффективен в терапии инфаркта го-

лового мозга, т.к. способствует регрессу неврологических нарушений, уменьшению степени инвалидизации пациентов.

2. Применение инфузионного пирарцетама при инфаркте головного мозга способствует уменьшению афатических расстройств и улучшению речевых функций.

3. Терапия инфаркта головного мозга пирарцетамом безопасна: не было отмечено нежелательных реакций и неудовлетворительной переносимости инфузионного пирарцетама.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулеш, С.Д. Мозговой инсульт: комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности: монография / С.Д.Кулеш. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – 204 с.
2. Авруцкий, Г.Я. Клинические аспекты терапии ноо-тропными препаратами / Г.Я.Авруцкий, А.И.Нисс // Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение) / Г.Я.Авруцкий, А.И.Нисс. – М., 1989. – С.112–118.
3. Островская, Р.У. Нейрофармакологическая характеристика класса ноотропов (обзор литературы) / Р.У.Островская // Антидепрессанты и ноо-

- тропы / Р.У.Островская; под ред. О.А.Балунова. – Л., 1982. – С.101–113.
4. Winblad, B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses / B.Winblad // CNS Drug Reviews. – 2005. – Vol.11, N2. – P.169–182.
5. Malykh, A.G. Piracetam and piracetam-like drugs / A.G. Malykh, M.R. Sadaie // Drugs. – 2010. – Vol.70, N3. – P.287–312.
6. Giurgea, C. Nootropic drugs / C. Giurgea, M. Salama // Prog. Neuro-Psychopharmac. – 1977. – Vol.1, N1. – P.235–247.
7. Enderby, P. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind, placebo-controlled study / P.Enderby [et al.] // Clin. Neuropharmacol. – 1994. – Vol.17, N4. – P.320–331.
8. Федин, А.И. Пирарцетам в лечении инсульта и когнитивных расстройств / А.И.Федин // Нервные болезни. – 2006. – №4. – С.22–27.
9. Ricci, S. Piracetam for acute ischaemic stroke / S.Ricci [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol.19, N2. – P.263–266.
10. Kessler, J. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients / J.Kessler [et al.] // Stroke. – 2000. – Vol.31, N9. – P.2112–2116.
11. Szelies, B. Restitution of alpha-topography by piracetam in post-stroke aphasia / B.Szelies [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol.39, N4. – P. 152–157.
12. Greener, J. Pharmacological treatment for aphasia following stroke / J.Greener, P.Enderby, R.Whurr // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – Vol.4.
13. Боровиков, В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В.П.Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.