

Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта

В.М. АЛИФЕРОВА¹, М.Н. ДАДАШЕВА², Б.М. ДОРОНИН³, А.В. КОВАЛЕНКО⁴, Т.М. ЛОКШТАНОВА⁵, М.Ю. МАРТЫНОВ^{6*}, К.С. МЕШКОВА⁶, К.А. САЛИМОВ⁶, Л.В. СТАХОВСКАЯ⁶, Ж.Ю. ЧЕФРАНОВА⁷, Н.А. ШАМАЛОВ⁷

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск; ²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского, Москва; ³Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск; ⁴Кемеровский городской кардиологический диспансер, Кемерово; ⁵Городская больница №1 им. Н.И. Пирогова, Самара; ⁶ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва; ⁷Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

Clinical efficacy and pharmacoeconomic characteristics of the neuroprotection with low doses of cortexin in the treatment of acute ischemic stroke

V.M. ALIFEROVA, M.N. DADASHEVA, B.M. DORONIN, A.V. KOVALENKO, T.M. LOKSHTANOVA, M.YU. MARTYNOV, K.S. MESHKOVA, K.A. SALIMOV, L.V. STAKHOVSKAYA, ZH.YU. CHEFRANOVA, N.A. SHAMALOV

Siberian State Medical University, Tomsk; Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; Kemerovo Municipal Cardiological Dispanser, Kemerovo; Pirogov City Hospital №1, Samara; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Sv. Ioasaf Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod

Цель исследования — оценка эффективности цитопротектора нейропептидной природы — кортексина в составе комплексной терапии в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (ИИ). **Материал и методы.** Проведено мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Лечили 272 пациентов с ИИ. Лечение проводилось назначением кортексина — 10 мг 2 раза в сутки внутримышечно по следующим схемам: 1-я группа больных — 2 курса кортексина; 2-я — курс кортексина и последующий курс — плацебо; 3-я группа — 2 курса плацебо. Исследование продолжалось 70 дней и больные обследовались в периоды 4 визитов клинически по ряду тестов и инструментальным методам. **Результаты.** Установлена высокая эффективность и безопасность применения кортексина у больных ИИ в условиях комплексной терапии. Наиболее выраженным терапевтическое действие кортексина было при использовании двух курсов лечения (по 10 дней). Это было подтверждено фармакологическим анализом тактики лечения по расчету «чистой денежной выгоды». **Заключение.** Рекомендовано применение кортексина для лечения и реабилитации больных с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, лечение, нейропротекция, кортексин.

Objective. To assess the efficacy of the cytoprotective neuropeptide cortexin in the complex treatment in acute and early rehabilitation stages of ischemic stroke (II). **Material and methods.** A multicenter prospective double-blind placebo-controlled trial has been carried out. Two hundred and seventy-two patients with II have been enrolled in the trial. Cortexin was administered in low doses (10 mg three times a day intramuscular, using the following schemes: group 1: 2 courses of cortexin; group 2: 1 course of cortexin with the following course of placebo; group 3: two courses of placebo. The duration of treatment was 70 days. Patients were examined during 4 visits using clinical tests and instrumental methods. **Results.** High efficacy and safety of cortexin in the complex treatment of patients with II has been shown. The best therapeutic effect was seen in group 1 (two 10-day courses of cortexin). The results were confirmed by the pharmacoeconomic analysis of treatment tactics based on the estimation of «net monetary benefit». **Conclusion.** Cortexin is recommended for treatment and rehabilitation of patients with II.

Key words: ischemic stroke, treatment, neuroprotection, cortexin.

В последние годы отмечаются значительные успехи в лечении больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Основными направлениями патогенетической терапии являются улучшение перфузии ткани мозга (ранняя реперфузия) и нейропротективная терапия. Если первое нацелено на устранение причины мозговой катастрофы и наиболее важно в острейшем периоде заболевания, то второе — является одним из основных для проведения реабилитационных мероприятий. Суть нейропротективной терапии состоит в защите по-

страдавших нейронов и обеспечении их дальнейшего функционирования. Нейропротективная терапия может проводиться на любом этапе оказания медицинской помощи больным с ОНМК, при этом оценка клинической эффективности отдельных препаратов остается актуальной задачей.

В настоящее время особое внимание уделяется изучению свойств низкомолекулярных нейропептидов, проникающих через гематоэнцефалический барьер и оказывающих многостороннее действие на ЦНС даже при исполь-

зовании малых концентраций. Одним из нейропептидных цитопротекторов является отечественный препарат кортексин, содержащий комплекс низкомолекулярных пептидов (массой от 1 до 10 кДа). Состав пептидов кортексина оптимально сбалансирован и близок к метаболизму нейронов головного мозга (органотропен). Он оказывает тканеспецифическое действие на кору головного мозга.

Цель исследования — оценка эффективности кортексина, используемого в составе комплексной терапии в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ИИ), длительности сохранения терапевтического действия препарата и экономической стороны его применения.

Материал и методы

В мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 272 пациента с полушарным ИИ, которые были госпитализированы в первые 24 ч от начала развития симптомов заболевания. Возраст больных был от 30 до 80 лет.

В исследование не включались пациенты, у которых был полный регресс неврологической симптоматики, больные с ИИ в вертебрально-базиллярной системе, с внутричерепным кровоизлиянием, выявленным при первой компьютерной рентгеновской томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), с выраженностью неврологического дефицита более 25 баллов по шкале инсульта NIHSS при поступлении, а также с признаками тяжелой сопутствующей патологии (острый инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертензия), предшествующая терапия цитопротекторами.

При поступлении в стационар больным проводили КТ или МРТ головного мозга. На основании клинической картины заболевания, результатов прижизненной нейровизуализации мозга и результатов ультразвуковых методов исследования магистральных артерий головы устанавливался патогенетический вариант ИИ в соответствии с критериями TOAST [1].

Степень выраженности неврологической симптоматики оценивали по шкале NIHSS [2], функциональное восстановление нарушенных неврологических функций и исход заболевания определяли по модифицированной шкале Рэнкина [3], индексу Бартел [4], индексу мобильности Ривермид [5], выраженность когнитивного дефицита — по шкале MMSE [6].

Исследование в целом продолжалось 70 дней. Соответствующие результаты обследования регистрировали на день включения больных в исследование, а затем во время 1-го визита (11—13-й дни), 2-го визита (21—28-й дни), 3-го визита (35—42 дни) и 4-го (60—70 дни).

Приведение исследования было одобрено Комитетом по этике и локальными этическими комитетами медицинских учреждений, которых представляли авторы статьи.

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, после подписания информированного согласия методом простой рандомизации были распределены в одну из трех групп.

Больным 1-й группы (136 человек) кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днем) был назначен в течение 10 дней, с повторным аналогичным курсом через 10 дней. Пациентам 2-й группы (72) в течение первых 10 дней заболевания кортексин назначали в дозе 10 мг 2 раза в сутки

(утром и днем) внутримышечно и после 10-дневного перерыва активный препарат заменяли плацебо — 2 раза в сутки (утром и днем). В 3-й группе (64) больным назначали плацебо двумя курсами, продолжительностью 10 дней каждый, с кратностью введения, аналогичной в 1-й и 2-й группах. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении, патогенетическим подтипам ИИ, сопутствующей патологии и факторам риска (табл. 1).

Восстановление нарушенных неврологических функций определялось по шкале Рэнкина, индексу Бартел и индексу Ривермид.

На протяжении всего исследования оценивалась безопасность препарата по уровню летальности и количеству нежелательных явлений.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 8.0 [7, 8]. Соответствующие показатели сравнивали с помощью теста χ^2 и знакового критерия Уилкоксона, а для непрерывных переменных использовали t-тест или критерий суммы рангов Уилкоксона (Манна—Уитни) в зависимости от нормальности распределения [9—12]. Значение вероятности менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость. При анализе выборки установлено, что исходно между группами нет статистически достоверных различий, ни по одному из показателей не наблюдается нормального распределения признака. В связи с этим в анализе использовались только непараметрические методы.

Результаты и обсуждение

Уровень 2-месячной летальности в сравниваемых группах достоверно не отличался и составил 2,9% (4 больных) в 1-й группе и 4,2% (3 пациента во 2-й группе), в 3-й группе летальных исходов не было (табл. 2). Причинами летального исхода явились в 1-й группе повторный инсульт — 2, тромбоэмболия легочной артерии — 1, полисегментарная пневмония — 1; во 2-й — острая кишечная непроходимость — 1, внезапная смерть — 2. Во всех случаях, по мнению исследователей, смертельные исходы не были связаны с приемом изучавшегося препарата.

Нежелательные явления были отмечены у 20 (14,7%) пациентов 1-й группы (единичные случаи повторного инсульта, фокальной эпилепсии, нарушений сердечного ритма, урологической инфекции, острой кишечной непроходимости, острого холецистита). У 11 (15,3% пациентов) 2-й группы такие явления также были единичными (нарушения сердечного ритма — у 1, декомпенсация ишемической болезни сердца — у 3, тромбоэмболические осложнения — у 1, повышение активности печеночных ферментов в крови — у 3, пневмония — у 1, респираторная инфекция — у 1, онкологическое заболевание — у 1). В 3-й группе они имели место у 7 (10,9%) пациентов (прогрессирующее течение инсульта — у 2, психические нарушения — у 2, нарушения сердечного ритма — у 3, субфебрильная гипертермия — у 1). Во всех случаях нежелательные явления не имели связи с приемом изучавшегося препарата. Таким образом, полученные данные подтвердили безопасность применения кортексина.

Анализ динамики клинических показателей по шкале NIHSS показал достоверное преобладание больных с выраженным регрессом неврологического дефицита

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Показатель	1-я группа (2 курса терапии кортексином)	2-я группа (курс лечения кортексином и курс плацебо)	3-я группа (2 курса плацебо)
Число больных	136	72	64
Пол			
мужской	81 (59,6%)	45 (62,5%)	32 (50,0%)
женский	55 (40,4%)	27 (37,5%)	32 (50,0%)
Возраст, годы	62,6±10	62,1±12	62±9,5
Балл по шкале NIHSS при поступлении	7,03	7,68	7,94
среднее ± статистическое отклонение	7,03 (3,63)	7,68 (4,94)	7,94 (4,58)
медиана	6,0	6,0	6,0
Факторы риска			
курение	47 (34,6%)	26 (36,1%)	24 (37,5%)
артериальная гипертензия	119 (87,5%)	64 (88,9%)	56 (87,5%)
гиперхолестеринемия	78 (57,4%)	55 (76,4%)	43 (67,2%)
сахарный диабет	24 (17,6%)	12 (16,7%)	9 (14,1%)
ИБС	48 (35,3%)	21 (29,2%)	27 (42,2%)
мерцательная аритмия	21 (15,4%)	16 (22,2%)	10 (15,6%)
Патогенетический вариант инсульта (критерии TOAST)			
атеротромботический	38 (27,9%)	14 (19,4%)	18 (28,1%)
кардиоэмболический	20 (14,7%)	13 (18,1%)	11 (17,2%)
лакунарный	12 (8,8%)	3 (4,2%)	4 (6,3%)
другой этиологии	1 (0,7%)	4 (5,6%)	1 (1,6%)
неустановленной этиологии	65 (47,8%)	38 (52,8%)	30 (46,9%)

Примечание. Достоверность различий на уровне $p < 0,05$ отмечается только между 1-й и 2-й группами по показателю гиперхолестеринемии.

Таблица 2. Степень функционального восстановления при 4-м визите по шкале Рэнкина и индексам Бартел и Ривермид

Оценка по шкалам, %	1-я группа	2-я группа	1-я группа по сравнению со 2-й ОШ (95% ДИ); p	3-я группа	1-я группа по сравнению с 3-й ОШ (95% ДИ); p
Хорошее функциональное восстановление по шкале Рэнкина (0–1 балл)	87,7	73,8	2,5 (0,9; 6,4) $p=0,017$	74,2	2,5 (0,9; 6,3) $p=0,021$
Индекс Бартел ≥ 75 баллов	91,8	78,5	3,0 (1,2; 7,8) $p=0,009$	80,6	2,7 (1,0; 6,8) $p=0,027$
Индекс Ривермид ≥ 8 баллов	99,2	84,6	22,0 (8,6; 56,1) $p < 0,001$	83,9	23,3 (9,2; 58,9) $p < 0,001$

(уменьшение суммарного балла на 5 и более или суммарный балл ≤ 2) в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й к 4-му визиту (рис. 1).

Эффективность терапии кортексином была подтверждена и при сравнении действия препарата у лиц, прошедших два курса кортексина, по сравнению с одним (рис. 2).

Различия в степени восстановления нарушенных неврологических функций отмечались уже через 10 дней введения препарата между 1-й и 2-й группами, получавшими кортексин, и 3-й группой, получавшей плацебо (рис. 3). При этом в 1-й и 2-й группах отмечалось достоверное преобладание больных с хорошим функциональным восстановлением по модифицированной шкале Рэнкина (1-я группа против 3-й группы, $p=0,004$; 2-я группа против 3-й группы, $p=0,049$; рис. 4), тенденция к нарастанию значений по индексу Бартел (1-я группа против 3-й группы, $p=0,077$; 2-я группа против 3-й группы, $p=0,071$; рис. 5). Подобные различия в степени функционального исхода

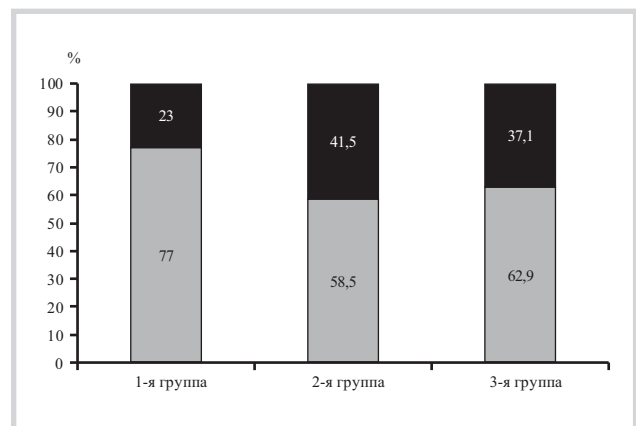


Рис. 1. Частота случаев (в %) значительного регресса неврологического дефицита по шкале NIHSS к 4-му визиту.

Светлое поле — значительный регресс дефицита, темное — отсутствие значительного регресса.

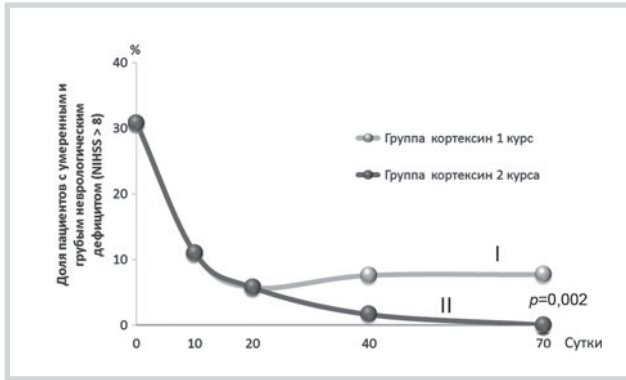


Рис. 2. Доля пациентов (%) с умеренным и грубым неврологическим дефицитом (по шкале NIHSS) за период исследования 1—70-й день при проведении одного курса терапии кортексином (I) и двух курсов (II).

По оси абсцисс — сутки терапии, по оси ординат — % пациентов.

по модифицированной шкале Рэнкина и индексу мобильности Ривермид сохранялись при 2-м визите между 1-й и 3-й группами ($p=0,021$ и $p=0,03$, соответственно, см. рис. 3 и 5).

После второго курса терапии кортексином (3-й визит) были выявлены достоверные различия между 1-й и 3-й группами по шкале Рэнкина ($p=0,01$) и по индексу Бартел ($p=0,01$).

Результаты, полученные при анализе данных по индексу Ривермид, соответствовали таковым по индексу Бартел: различия между 1-й и 3-й группами, а также между 1-й и 2-й группами были достоверны ($p=0,009$ и $p=0,24$ соответственно), свидетельствуя о преимуществах двойного курса терапии кортексином.

Обобщенные данные по разным шкалам подтверждают преобладание больных с функциональной независимостью в 1-й и 2-й группах, т.е. лечившихся кортексином как в течение одного, так и повторных курсов его применения по сравнению с плацебо. Это можно объяснить ци-

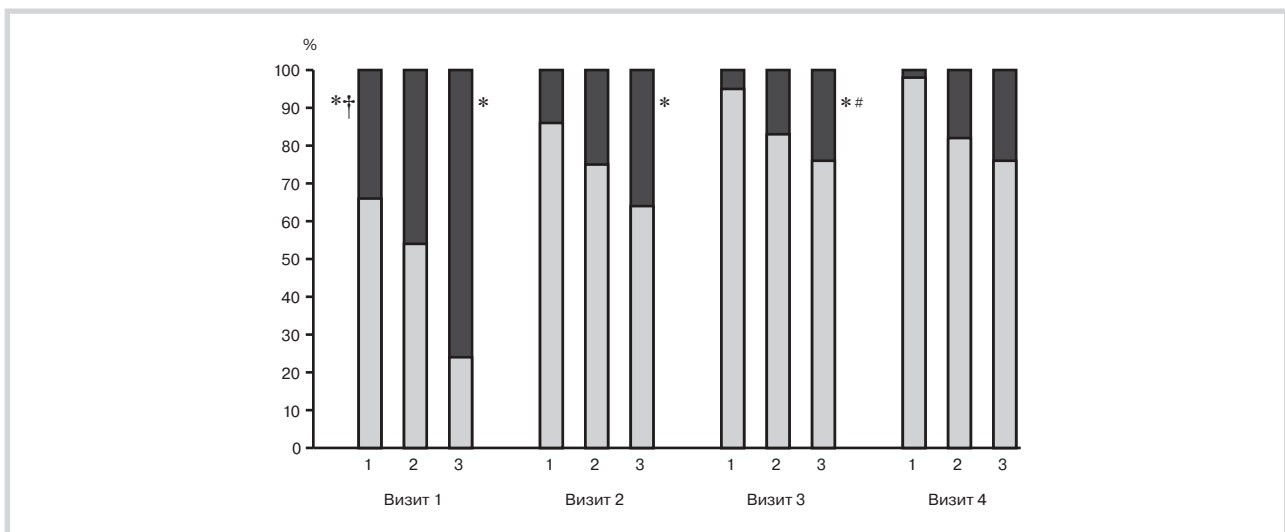


Рис. 3. Степень функционального восстановления по шкале Рэнкина в динамике при оценке в период 1—4-го визитов.

Здесь и на рис. 4 и 5: по оси абсцисс: 1—3-я группы больных; светлое поле столбцов — хорошее восстановление (0—1 балл), темное — незначительное восстановление (2—3 балла). Звездочкой отмечены достоверные различия на уровне $p<0,05$ между 1-й и 3-й группами; † — $p<0,05$ между 2-й и 3-й группами при 1-м визите; # — $p<0,05$ между 1-й и 2-й группами при 4-м визите.

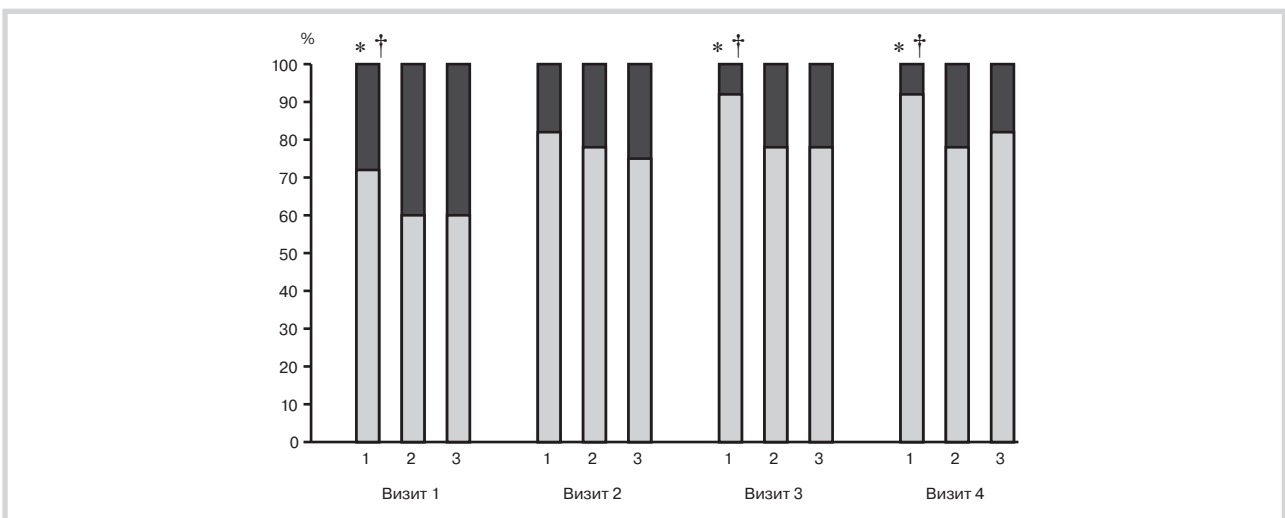


Рис. 4. Динамика индекса Бартел при оценке в период 1—4-го визитов.

Темная часть столбцов — полная независимость (≥ 75 баллов), светлая — частичная зависимость (< 75 баллов); * — $p<0,05$ — 1-я группа по сравнению с 3-й; † — $p<0,05$ — 1-я группа по сравнению со 2-й.

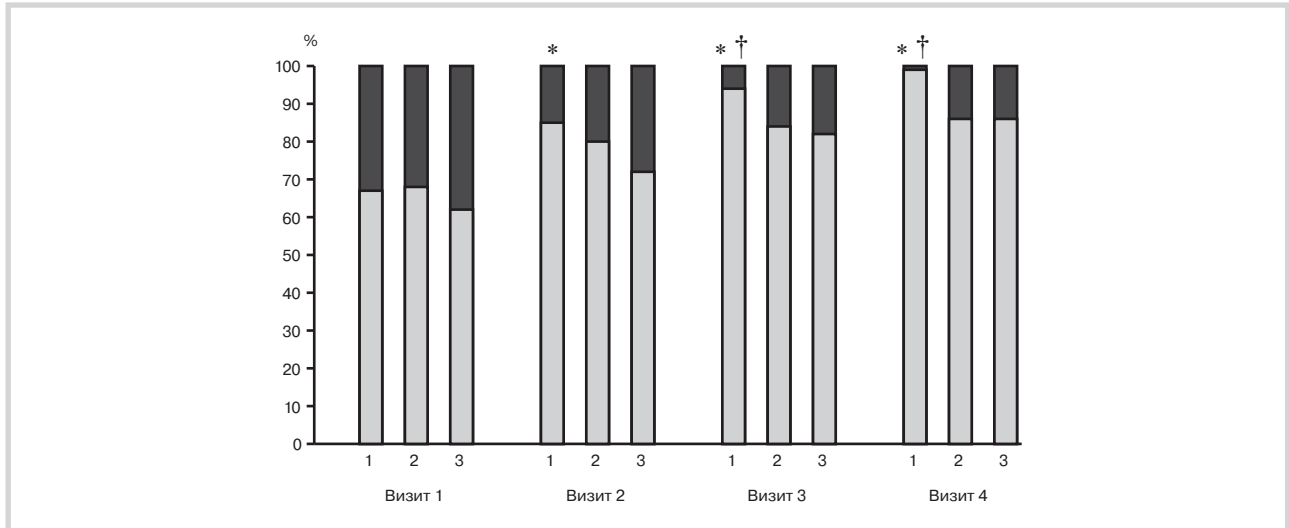


Рис. 5. Динамика индекса мобильности Ривермид в 1—3-й группах при оценке в период 1—4-го визитов.

Светлая часть столбца — индекс >9 баллов, темная — индекс <8 баллов; достоверность на уровне $p < 0,05$: * — 1-й группы по сравнению с 3-й; † — 1-й группы по сравнению со 2-й.

Таблица 3. Восстановление когнитивных функций у пациентов (без афазии) и нарушения сознания по шкале MMSE к 4-му визиту

Группа больных	Восстановление				Итого	
	хорошее MMSE>25		плохое MMSE<25		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
1-я	99	81,1	23	18,9	122	100,0
2-я	43	66,2	22	33,8	65	100,0
3-я	40	64,5	22	35,5	62	100,0

топротективными свойствами препарата (противоапатическое действие, увеличение экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов) в острейшем периоде ИИ [13]. Ранее в многоцентровом рандомизированном исследовании [14] были получены сходные данные, показавшие эффективность кортексина после 10-дневного применения.

После второго курса терапии выявлены различия между 1-й и 3-й группами и 1-й и 2-й (см. рис. 1 и 2), свидетельствующие о преимуществе повторного курса применения кортексина по сравнению с группами, получавшими плацебо. Через 2 мес после ИИ (4-й визит) в 1-й группе наблюдалось достоверно большее число больных с показателями хорошего функционального восстановления по сравнению с больными из 2-й и 3-й групп (табл. 3), что свидетельствовало о стойком положительном эффекте, сохраняющемся в течение месяца после окончания второго курса применения кортексина.

Известно, что нарушения высших психических функций оказывают существенное влияние на ход реабилитационного процесса перенесших ИИ лиц. Степень их восстановления определяли по шкале MMSE [5]. Оценка по шкале MMSE показала, что восстановление нарушенных неврологических функций сопровождалось более выраженным регрессом когнитивных нарушений в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами к 4-му визиту. При исключении из анализа больных с нарушением уровня сознания и речевыми расстройствами, которые являлись препятствием для использования шкалы MMSE, было отмечено достоверное преобладание в 1-й группе больных с

баллом 25 и более по сравнению с другими группами пациентов (см. табл. 3).

Приведенные в табл. 3 данные подтверждают эффективность одного курса применения кортексина к 4-му визиту по сравнению с этапом скрининга ($p < 0,001$). На 70-й день после ИИ у 81,1% больных, получавших 2 курса кортексина, имелось хорошее восстановление когнитивных функций, тогда как в группе плацебо таких больных было 64,5% ($p = 0,04$). Это свидетельствует также о достаточной стойкости терапевтического эффекта. В целом общая динамика восстановления когнитивных функций у больных в исследуемых группах при всех 4 визитах подтвердила высокую эффективность препарата.

Представленные результаты дают основание констатировать эффективность и безопасность применения кортексина у больных с ИИ при его использовании в течение двух курсов в дозировке по 20 мг в сутки (10 мг утром и 10 мг днем) в течение 10 дней с перерывом 10 дней. Это проявляется в существенном регрессе неврологической симптоматики, достоверном восстановлении когнитивных функций при длительном сохранении терапевтического эффекта как на 20-й, так и на 70-й день исследования.

В рамках настоящего исследования был выполнен также фармакоэкономический анализ тактики лечения по расчету «чистой денежной выгоды»¹. Соответствующие обобщенные данные приведены в табл. 4.

¹Помощь в проведении была оказана сотрудниками Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова С.К. Зыряновым и Г.Н. Гильдеевым.

Таблица 4. Показатель «чистой денежной выгоды» на пациента при лечении кортексином по сравнению с плацебо

Критерии оценки	Плацебо	Кортексин
Эффективность (дисконтированная)	0,517	0,697
Порог готовности платить (ППП)		1 145 954
Все затраты (дисконтированные)	91 585	73 057
Коэффициент «чистой денежной выгоды»	500 873	725 672

Примечание. Кортексин и плацебо были применены в комплексе со стандартной терапией.

Как следует из табл. 4, включение кортексина в терапию больных с ИИ сопровождается более высоким значением показателя «чистой денежной выгоды» на пациента по сравнению со стандартной терапией, что подтверждает рациональность и целесообразность низкодозированной нейропротекции в остром и раннем восстановительном периодах.

Таким образом, проведенное многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование показало высокую эффективность и безопасность повторных курсов применения кортексина по сравнению с одно-

кратным курсом лечения и с плацебо. Назначение кортексина двумя курсами по 10 дней каждый (ежедневно внутримышечно по 10 мг утром и 10 мг днем) способствует улучшению повседневной активности и более полному восстановлению когнитивных функций. Доказана фармакоэкономическая целесообразность применения при ИИ низких доз нейропротекторов при использовании их повторных курсов. Полученные результаты позволяют рекомендовать кортексин для лечения и реабилитации больных в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams P.P., Bendixen B.P., Kappelle L.J. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24: 35–41.
2. Brott T.G. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1998; 20: 964–970.
3. Bonita R., Beaglehole R. Modification of Rankin scale: recovery of motor function after stroke. Stroke 1988; 19: 1497–1500.
4. Mahoney F., Barthel D. functional evaluation: the Barthel Index. Md Med J 1965; 14: 61–65.
5. Collen F.M. The rivermead mobility index: A further development of the Rivermead motor assessment. Int disability studies 1991; 13: 50–54.
6. Folstein M. Mini mental state examination, 1985. Цит. по А.А. Скоромец Неврологический статус и его интерпретация: Учеб. руководство для врачей. М: МЕДпресс-информ 2009; 240.
7. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб 2005.
8. Виленский Б.С. Принципы доказательной медицины применительно к назначению нейропротективной терапии при ишемическом инсульте. Поликлиника (Неврология) 2010; 2: 28–31.
9. Астафьева Н.Г., Абызова Н.В., Белянко Н.Е. и др. Медицинская статистика. Саратов 2002; 42.
10. Протасов К.В. Статистический анализ экспериментальных данных. М: Мир 2005; 142.
11. Стаховская Л.В., Ефремова Н.М., Шамалов Н.А., Шетова И.М. Применение пептидного нейропротектора Семакс 1% в первые часы и дни церебрального инсульта. Методические рекомендации. Под ред. В.И. Скворцовой. М 2011; 31.
12. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. М: Практика 1999; 460.
13. Герасимова М.М. Влияние кортексина на иммунологические показатели в остром периоде ишемического инсульта. Terra Medica nova (Приложение к журналу) 2003; 1: 13–14.
14. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. Журн неврол и психиатр 2008; 2: 32–38.