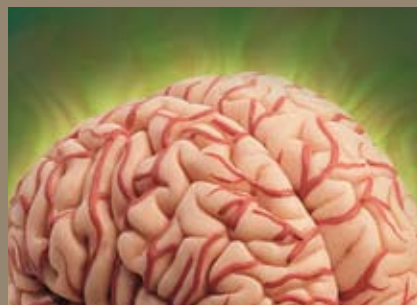
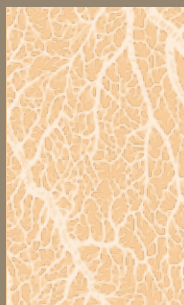


НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



«НАУКА»

КОРТЕКСИН: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А. А. Скоромец***, Л. В. Стаховская*, А. А. Белкин****,
К. В. Шеховцова**, О. Б. Кербиков*, К. С. Мешкова**,
Д. В. Буренчев*, О. В. Гаврилова*, В. И. Скворцова*

* Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии
Российского государственного медицинского университета

** Научно-исследовательский институт инсульта РГМУ

*** Кафедра неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

**** Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

Состояние вопроса

Церебральный инсульт является серьезной медицинской и социальной проблемой, сопровождающейся высокой летальностью, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией перенесших его пациентов. В современной России ежегодно 450 000 человек переносят инсульт, фактически это население большого города. Среди причин смертности он стоит на 2-м месте после инфаркта миокарда.

Благодаря исследованиям последних десятилетий существенным образом изменилось представление о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии. Сформировалось отношение к инсульту как к неотложному состоянию, требующему быстрой и патогенетически обоснованной терапии, максимально эффективной в пределах «терапевтического окна». Основным направлением терапии ишемического инсульта является терапевтическая реперфузия [3]. Однако проведение современной реперфузионной терапии (тромболизис) возможно только после нейровизуализационной оценки характера и патогенетического варианта инсульта при исключении геморрагического компонента повреждения. Кроме того, тромболизис имеет ряд ограничений, связанных с сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет, высокое артериальное давление), тяжестью состояния пациентов.

По сравнению с реперфузией такое направление, как нейропротективная терапия, не имеет подобных ограничений, что позволяет применять нейропротекторы уже в первые минуты инсульта. Нейропротекцию условно разделяют на первичную, направленную на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, свободно-радикальных механизмов, что позволяет увеличить период «терапевтического окна» для активной реперфузии, и вторичную, обеспечивающую прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленных последствий ишемии): избыточного синтеза оксида азота и оксидантного стресса; активации микроглии и связанных

с нею дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера, трофической дисфункции и апоптоза.

Таким образом, нейропротекция может решить две проблемы в остром периоде инсульта: увеличить период «терапевтического окна» для пациентов, которым показана активная реперфузия, и остановить каскад патологических реакций, приводящих к отдаленным последствиям ишемии.

К группе препаратов вторичной нейропротекции относятся антиоксиданты (мексидол, эмоксипин, реамберин, тиоктацид), нейропептиды (церебролизин, семакс), нейротрофические факторы (факторы роста) [3]. В последние годы при лечении ишемического инсульта стал с успехом применяться отечественный нейропротектор кортексин.

Кортексин — препарат пептидной структуры, разработанный коллективом ученых Военно-медицинской академии под руководством академика РАМН Ф. И. Комарова, содержащий комплекс левовращающихся аминокислот и полипептидов с молекулярной массой от 1 до 10 кДа и сбалансированный витаминный и минеральный состав из коры головного мозга телят (свиней), обладающий тканеспецифическим действием.

Препарат свободно проникает через гематоэнцефалический барьер, что обуславливает высокую эффективность при небольшой фармакологической нагрузке.

Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью: он регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКэргическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Показано, что препарат оказывает церебропротекторное действие, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий [1].

В отдельных исследованиях показана эффективность кортексина в остром периоде ишемического и геморрагического инсульта. У пациентов, получавших препарат, отмечались значительный регресс неврологических симптомов, улучшение ЭЭГ и когнитивных показателей, начиная с 5-го дня лечения, более быстрое восстановление двигательных функций и возможность более раннего начала реабилитационных мероприятий. Однако в данных исследованиях препарат назначался в различные сроки от момента развития заболевания, эффективность оценивалась в основном по клиническим данным, нередко касаясь отдельных симптомов [2, 4].

Указанные исследования можно считать «пилотными», позволяющими принципиально говорить о возможности включения препарата в комплексную терапию больных инсультом.

В то же время отсутствие исследований, проведенных в соответствии с правилами качественной клинической практики, не позво-

ляет включить кортексин в стандарты оказания помощи больным и рекомендовать их в широкую клиническую практику.

В связи с этим **целью настоящего исследования** явилось изучение эффективности и безопасности применения препарата кортексин у пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта.

Материалы и методы

В мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения кортексина в остром периоде впервые возникшего полушарного ишемического инсульта включались пациенты в возрасте от 50 до 85 лет, поступившие в клинику в 1-е сутки от начала развития заболевания.

Из исследования исключали больных с геморрагическим инсультом; полным регрессом неврологической симптоматики в течение первых 24 часов от начала развития заболевания; пациентов с острым инфарктом миокарда, выраженной сердечной, печеночной или почечной недостаточностью; другими заболеваниями, сопровождающимися грубыми нарушениями системной гемодинамики и метаболизма.

Ишемический характер инсульта устанавливался по данным анамнеза, клинической картины заболевания и подтверждался данными МРТ-исследования. Протокол МРТ был одинаковым как для пациентов, получавших кортексин, так и в группе плацебо. Исследование включало получение аксиальных изображений в импульсной последовательности (ИП) FLAIR, сагиттальных T1-взвешенных изображений (ВИ) и коронарных T2-ВИ. Томографическое исследование выполнялось в 1-е, 3-и и 28-е сутки заболевания. Оценка объема очага инфаркта проводилась с использованием полуавтоматической сегментации в программе Osiris 3.5.

Патогенетический вариант развития инсульта определялся в соответствии с критериями TOAST, на основании данных анамнеза и особенностей клинической картины заболевания, данных ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы, МРТ-исследования. Всем больным проводили исследование соматического и неврологического статуса по общепринятым методикам в 1-е сутки заболевания (при поступлении), на 3-и, 7-е, 11-е и 28-е сутки от начала инсульта. При поступлении у всех больных регистрировали ЭКГ для исключения острой сердечной патологии. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовалась бальная шкала инсульта Национального института здоровья (NIH), степень функционального восстановления определялась по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартель.

Для оценки безопасности препарата в 1-е сутки заболевания (при поступлении) и на 11-е сутки в крови исследовали уровень глюкозы, креатинина и печеночных трансаминаз, количество эритроцитов, ге-

моглобин и гематокрит, в моче определяли плотность, наличие кетона, белка и эритроцитов.

Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию в соответствии с рекомендациями Европейской инициативной группы по проблеме инсульта (EUSI, 2003), направленную на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики.

Методом простой рандомизации все пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (32 человека) получали кортексин в дозе 20 мг (2×10 мг) в сутки внутримышечно в течение 10 дней. Пациентам 2-й группы (30 человек) проводили базисную терапию и вводили плацебо в дозе 20 мг в сутки внутримышечно в течение 10 дней. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести состояния на момент включения, фоновым заболеваниям и патогенетическому типу инсульта.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ STATISTICA 6.0 и BIostat.

Результаты и их обсуждение

Анализ клинических проявлений у больных с ишемическим инсультом при лечении кортексином в острейшем периоде заболевания показал его положительное влияние как на общемозговые, так и на очаговые неврологические симптомы (оценка по шкале NIHSS). Уже на 3–7-й день лечения у больных, получавших кортексин, отмечалась положительная динамика в восстановлении нарушенных функций по сравнению с группой больных, принимавших плацебо, достигая степени достоверности (9,1 и 5,6 балла соответственно, $p < 0,05$) к 11-м суткам (рис. 1). Значительно лучшее восстановление неврологических функций наблюдалось в группе больных, включенных в исследование в течение первых 6 часов с момента развития симптомов инсульта и получавших кортексин (8,8 и 4,62 по сравнению с группой плацебо соответственно) (рис. 2). Достоверных различий по тяжести состояния пациентов 2 групп, поступивших в более поздние сроки, выявлено не было. Эти данные убедительно демонстрируют, что нейропротекторное действие кортексина выражено тем сильнее, чем раньше начата терапия.

К 28-м суткам от начала развития инсульта в группе больных, получавших кортексин, летальность составила 3,1% (1 больной), а в группе плацебо — 10% (3 пациента), различие в показателях летальности между группами достигало степени достоверности ($p < 0,05$).

Оценка функционального восстановления больных проводилась по шкале Рэнкин, все пациенты были разделены на 2 группы: с хорошим восстановлением (баллы 0–1) и умеренным/плохим восстановлением (2–4). Динамика восстановления больных по шкале Рэнкин представлена в табл. 1.

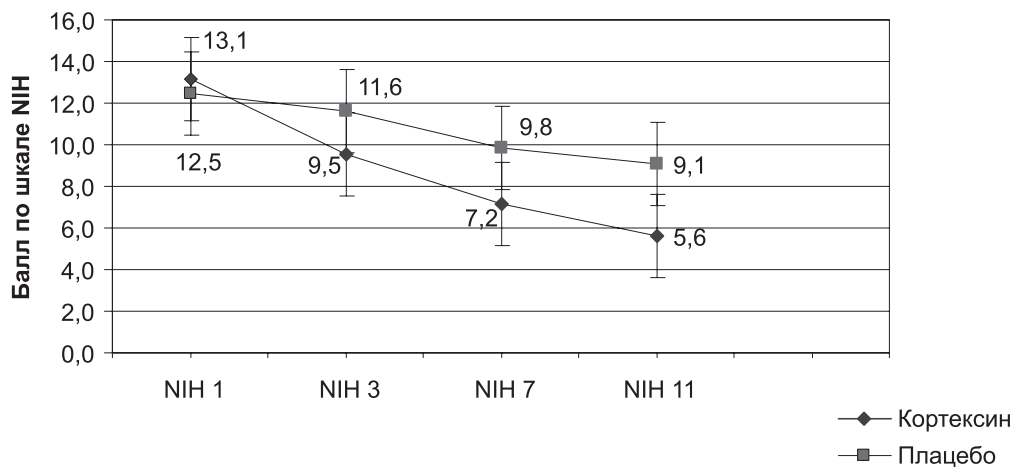


Рис. 1. Динамика клинического балла по шкале NIHSS

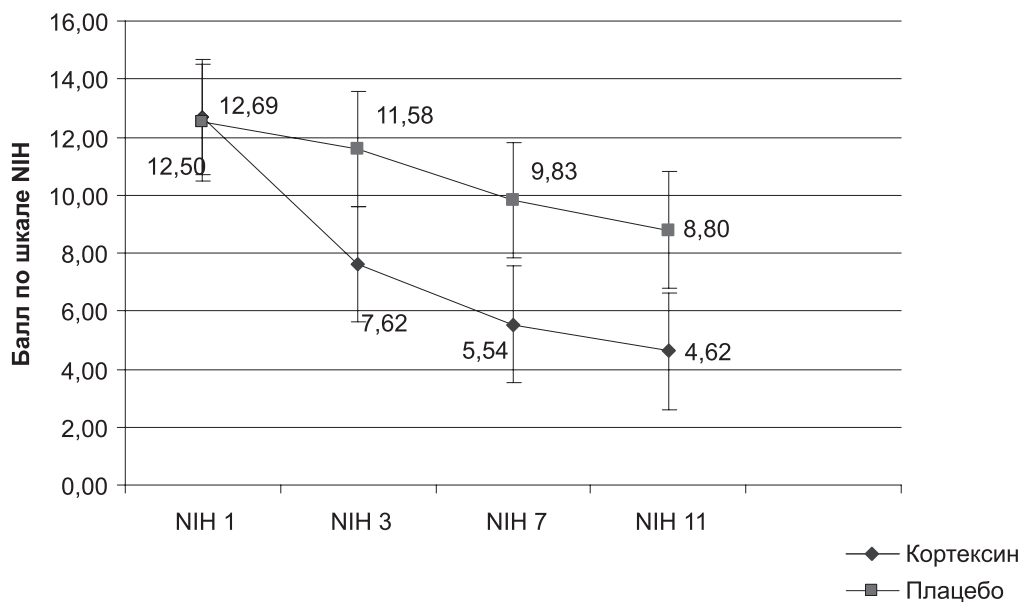


Рис. 2. Динамика клинического балла по шкале NIHSS у больных, поступивших в клинику в первые 6 часов от начала развития инсульта

Таблица 1

Динамика восстановления больных по шкале Рэнкин

Сутки	Оценка по шкале Рэнкин	Число пациентов	
		Группа кортексина	Группа плацебо
1-е	Хорошее (0–1)	1	1
	Умеренное и плохое (2–4)	31	29
3-е	Хорошее (0–1)	7*	1
	Умеренное и плохое (2–4)	25	27
7-е	Хорошее (0–1)	10*	4
	Умеренное и плохое (2–4)	22	23
11-е	Хорошее (0–1)	14*	5
	Умеренное и плохое (2–4)	18	22

* $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с группой плацебо

Число больных с хорошим восстановлением увеличивалось в группе больных, получавших кортексин, значительно быстрее по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Опережающее восстановление функционального состояния появлялось с первых суток инсульта, достоверное различие ($p < 0,05$) между группами наблюдалось к 3–7 суткам лечения.

При сравнении динамики функционального восстановления, оцениваемой по шкале Бартель, обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий между группами на 28-е сутки инсульта. Однако при анализе функциональной активности у больных, поступивших в клинику в течение первых 6 часов и получавших кортексин, был выявлен достоверно больший балл по шкале Бартель по сравнению с группой больных, получавших плацебо (81,8 и 68,3 соответственно, $p < 0,05$) (рис. 3).

При оценке зависимости функционального восстановления по шкале Рэнкин у больных, получавших кортексин, от глубины ишемического повреждения лучшее восстановление отмечалось при подкорковой локализации ишемического очага. Достоверно больший балл шкалы Рэнкин наблюдался с 3-их суток инсульта, достигая максимального различия по сравнению с группой больных с корковой локализацией ишемии к 11-м суткам лечения (3,5 и 1,7 соответственно, $p < 0,05$) (табл. 2).



Рис. 3. Динамика восстановления функциональной активности по индексу Бартель на 28-е сутки от начала развития инсульта

Таблица 2

Динамика функционального восстановления больных, получавших кортексин, в зависимости от глубины ишемического повреждения (оценка по модифицированной шкале Рэнкин)

Локализация ишемического очага	Длительность лечения (сутки)			
	1-е	3-е	7-е	11-е
Подкорковый инсульт	4,3	4,5*	3,8*	3,5*
Корковый инсульт	3,8	2,8	2,1	1,7

* $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с группой плацебо

Кроме того, у больных, получавших кортексин, отмечались меньшее увеличение объема очага поражения к 3-им суткам заболевания и отсутствие глиозной трансформации к 28-му дню. В качестве примера эффективности терапии кортексином приводим результаты МРТ пациента с острым ишемическим инфарктом в бассейне терминальных ветвей левой СМА из группы контроля (рис. 4). Верхний ряд изображений представлен аксиальными срезами в ИП FLAIR на 1-е, 3-и и 28-е сутки (А, Б и В соответственно). Нижний ряд изображений демонстрирует коронарные срезы T2-ВИ того же пациента на 1-е, 3-и и 28-е сутки (Г, Д и Е соответственно). Отчетливо выявляется, как резко

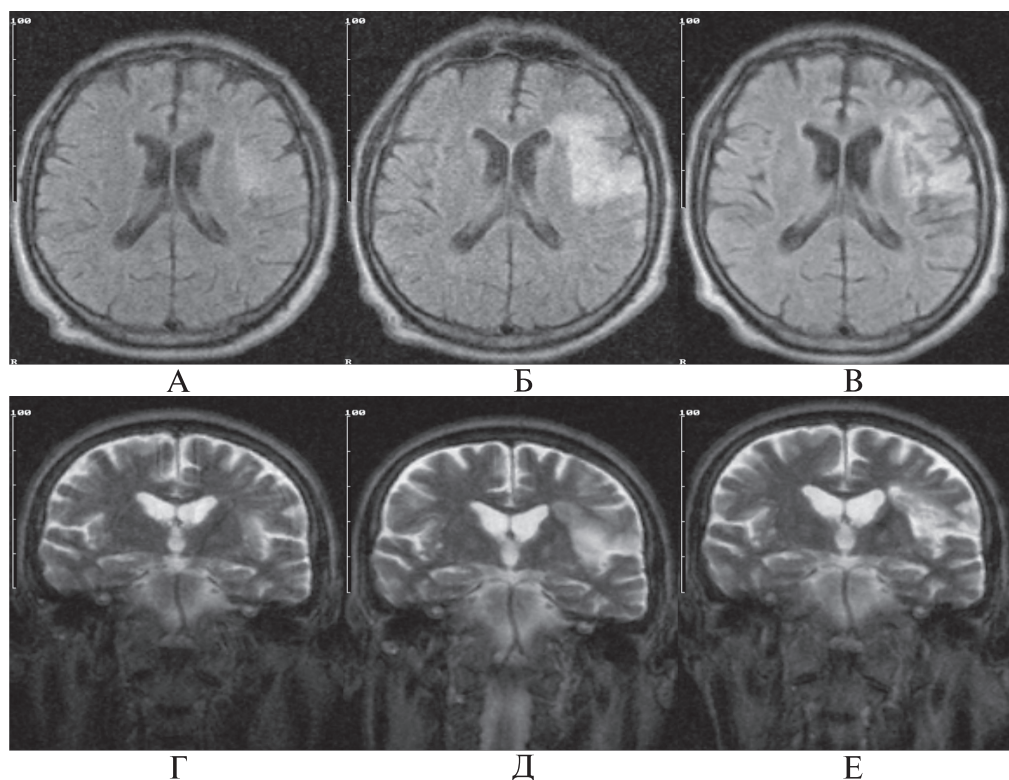


Рис. 4. Динамика изменения МРТ (T2-взвешенное изображение) у пациента из группы контроля

нарастает объем очага поражения к 3-им суткам (Б и Д). На 28-е сутки (В и Е) определяется формирование глиального рубца в зоне инфаркта, сопровождающегося утратой вещества мозга, которая проявляет себя образованием постинсультных кист. Последние хорошо прослеживаются в ИП FLAIR (В) как зоны сниженного сигнала в центральных отделах очага. Прирост объема поражения к 3-м суткам составил 322,1% (с 14,0 см³ до 59,1 см³). Объем зоны рубцовых изменений на 28-е сутки составил 50,7 см³, что более чем в 2,5 раза превышает размер поражения, выявлявшегося в 1-е сутки от начала заболевания.

На рис. 5 представлены результаты МРТ пациента с острым ишемическим инфарктом в бассейне терминальных ветвей правой СМА из группы, получавших кортексин. Верхний ряд изображений представлен аксиальными срезами в ИП FLAIR на 1-е, 3-и и 28-е сутки (А, Б и В соответственно). Нижний ряд изображений демонстрирует коронарные срезы T2-ВИ того же пациента на 1-е, 3-и и 28-е сутки (Г, Д и Е соответственно). Заметно, что на фоне введения кортексина прирост объема очага поражения существенно меньше, чем на рис. 4, и составляет лишь 39,42% (с 61,9 см³ до 86,3 см³). На 28-е сутки (В и Е) определяется формирование глиозной рубцовой трансформации в зоне перенесенного инфаркта. Можно отметить, что кистозная

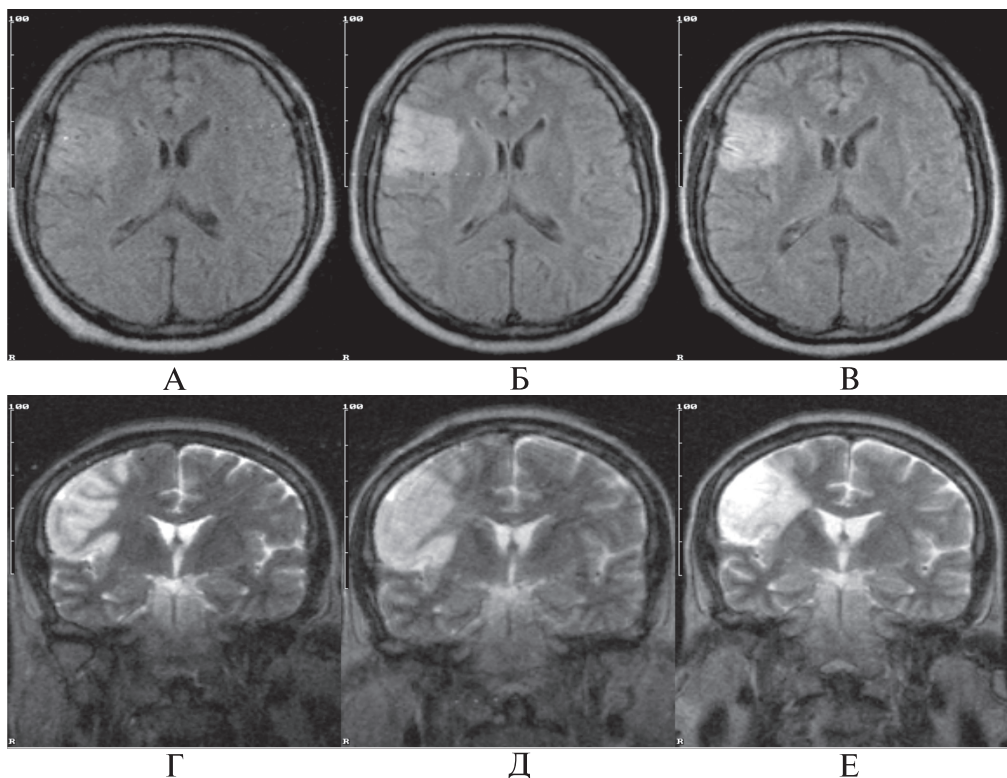


Рис. 5. Динамика изменения МРТ (Т2-взвешенное изображение) у пациента из группы кортикостерина

компонента рубца не прослеживается. Это свидетельствует о большей сохранности паренхимы мозга, чем при кистозно-глиозном характере изменений. Сформированный глиозный рубец имеет объем 43,52 см³, представляя собой лишь 70,3% от объема первичного поражения, выявленного в 1-е сутки заболевания.

При терапии кортикостероидом не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов и нежелательных явлений. Не отмечено влияния кортикостероидов на основные жизненные показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела) и лабораторные параметры крови и мочи (содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, содержание глюкозы, креатинина и печеночных трансаминаз в крови).

Выводы

1. Проведенное исследование показало, что применение кортикостероидов в остром периоде ишемического инсульта ведет к снижению летальности, способствует регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению клинического состояния пациентов.

2. Эффект кортексина зависит от времени начала терапии — чем раньше начато лечение, тем более выражен результат. Все это создает предпосылки для использования кортексина в первые часы после инсульта в условиях скорой помощи и в отделениях нейрореанимации.

Список литературы

1. **Авдюшенко С. А.** Влияние цитомедина кортексина, обладающего антигипоксической активностью, на нейрональную активность // Материалы Рос. научн. конф. «Антигипоксиканты и актопротекторы: итоги и перспективы». СПб.: Б.и., 1994. Вып. 3. С. 227.
2. **Герасимова М. М.** Влияние кортексина на иммунологические показатели в остром периоде ишемического инсульта. Кортексин. Приложение к журналу «TERRA MEDICA NOVA», № 1/2003. С. 13–14.
3. **Гусев Е. И., Скворцова В. И.** Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. — 327 с.
4. **Скороходов А. П., Кобанцев Ю. А.** Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропилем. Неврологический вестн. Т. 33. В. 3–4. 2001. С. 59–60.
5. **Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al.** 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. Jan 24(1). P. 35–41.