

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОДОЗИРОВАННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Сборник научных статей

*Под редакцией
Заслуженного деятеля науки Российской Федерации
академика РАН А.А. Скоромца,
доктора медицинских наук профессора
Л.В. Стаховской*



Санкт-Петербург
«Наука»
2014

УДК 616.8
ББК 56.1
Ц 42

**Цереброваскулярная патология — новые возможности низко-
дозированной нейропротекции** / Под редакцией А.А.Скоромца и
Л. В. Стаховской. — СПб.: Наука, 2014. — 152 с.

ISBN 978-5-02-038401-9

В сборнике научных работ традиционно, к очередному научному форуму по цереброваскулярной патологии и инсульту, представляются новые материалы клинических исследований, отражающие успехи отечественных ученых и клиницистов в терапии актуальной неврологической патологии — острого инсульта и хронических нарушений мозгового кровообращения. С учётом требований доказательной медицины, с использованием новых организационных подходов, многоплановых методических приёмов получены убедительные научно-практические данные, подтверждающие эффективность низкодозированной нейропротекции на всех этапах лечения пациента в догоспитальном и клиническом периодах, раннем реабилитационном периоде (70 суток) и при многократной курсовой нейропротекции в течение года.

Сборник работ необходим и полезен в повседневной деятельности неврологам, нейрореаниматологам, нейрохирургам и терапевтам, клиническим фармакологам, врачам и исследователям смежных медицинских специальностей.

ISBN 978-5-02-038401-9

© ООО «Герофарм», 2014
© Издательство «Наука», 2014
© ЗАО «Типография «Моби Дик», оформление, 2014

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОДОЗИРОВАННОЙ ЦИТОПРОТЕКЦИИ В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*Л. В. Стаховская, Н. А. Шамалов, К. С. Мешкова
НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова Минздрава России*

Состояние вопроса

Острые нарушения мозгового кровообращения являются в настоящее время проблемой огромной медицинской и социальной значимости вследствие значительной частоты их развития, высокого процента инвалидизации и смертности.

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте наиболее эффективна в первые часы заболевания, однако имеет ряд существенных ограничений, как по продолжительности терапевтического окна, так и по наличию противопоказаний. В отличие от реперфузии, цитопротективная терапия не имеет подобных ограничений и может проводиться на любом этапе оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Одним из цитопротекторов нейропептидной природы является кортексин — отечественный препарат, содержащий комплекс низкомолекулярных пептидов (массой от 1 до 10 кДа), обладающий тканеспецифическим действием на кору головного мозга.

Большой объём экспериментальных исследований продемонстрировал способность кортексина участвовать в регуляции тормозных и возбуждающих аминокислот, оказывать ГАМКергическое влияние, восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга [1–3].

В ряде открытых клинических исследований показана безопасность и эффективность использования препарата как в остром, так и в восстановительном периодах ишемического инсульта [4, 5]. Во впервые проведенном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании была продемонстрирована безопасность и эффективность 10-дневного курса терапии кортексином в суточной дозе 20 мг по сравнению с плацебо [6].

Результаты исследований и их обсуждение

Следующим этапом изучения безопасности и эффективности кортексина у больных с инсультом явилось многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ЭСКОРТ, в которое включались больные в возрасте от 30 до 80 лет с ишемическим инсультом в каротидной системе.

В этом исследовании пациентов рандомизированно распределяли в одну из трёх групп в соотношении 2:1:1. Больным 1-й группы вводили

внутримышечно кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днём) в течение 10 дней, с повторным подобным курсом через 10 дней после прекращения первого. Вторую группу составили пациенты, которым в течение первых 10 дней вводили кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днём) в течение 10 дней, затем после 10-дневного перерыва вводили плацебо. В 3-й группе больные получали плацебо двумя курсами, продолжительностью 10 дней каждый, с кратностью введения, аналогичной 1-й и 2-й группам.

В исследование ЭСКОРТ было включено 272 пациента: в 1-ю группу – 136 больных, во 2-ю группу – 72 и в 3-ю группу – 64 пациента.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени выраженности неврологического дефицита по шкале инсульта NIHSS при поступлении, патогенетическим вариантам инсульта, сопутствующей патологии и факторам риска.

Проведённое исследование подтвердило безопасность кортексина. Уровень 2-месячной летальности достоверно различался между сравниваемыми группами 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. Во всех случаях, по мнению исследователей, смертельные исходы не были связаны с применением исследуемого препарата. По частоте других нежелательных явлений различий между группами также не было.

Анализ динамики клинических показателей по шкале инсульта NIHSS показал достоверное преобладание больных с выраженным регрессом неврологического дефицита (уменьшение суммарного балла на 5 и более или суммарный балл ≤ 2) в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами больных к 4-му визиту (рис. 1).

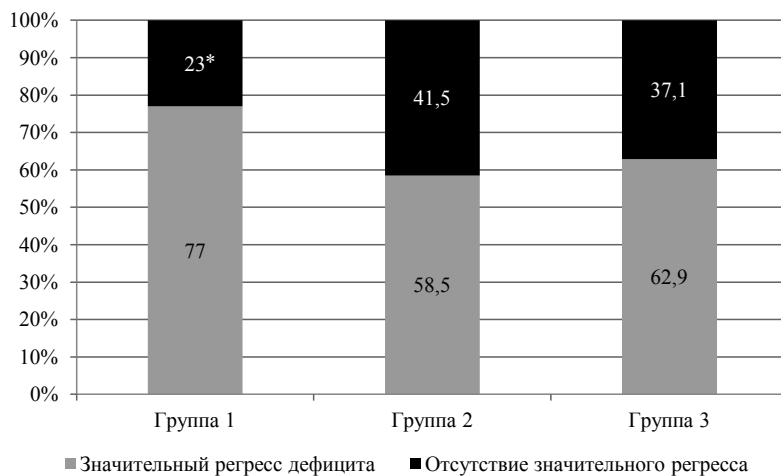


Рис. 1. Частота значительного регресса неврологического дефицита по шкале инсульта NIHSS к 4-му визиту (уменьшение суммарного балла на 5 и более или суммарный балл ≤ 2), * – $p < 0,05$ по сравнению со 2-й и 3-й группами

Различия в степени функционального восстановления нарушенных неврологических функций отмечались уже через 10 дней от начала введения исследуемого препарата между группами 1 и 2, получавшими кортексин, и группой 3, получавшей плацебо (рис. 2). При этом в группах 1 и 2 отмечалось достоверное преобладание больных с хорошим функциональным восстановлением по модифицированной шкале Рэнкина (1-я группа vs 3-я группа, $p=0,004$; 2-я группа vs 3-я группа, $p=0,049$; рис. 2), тенденция к большему баллу по индексу Бартел (1-я группа vs 3-я группа, $p=0,077$; 2-я группа vs 3-я группа, $p=0,071$; рис. 3).

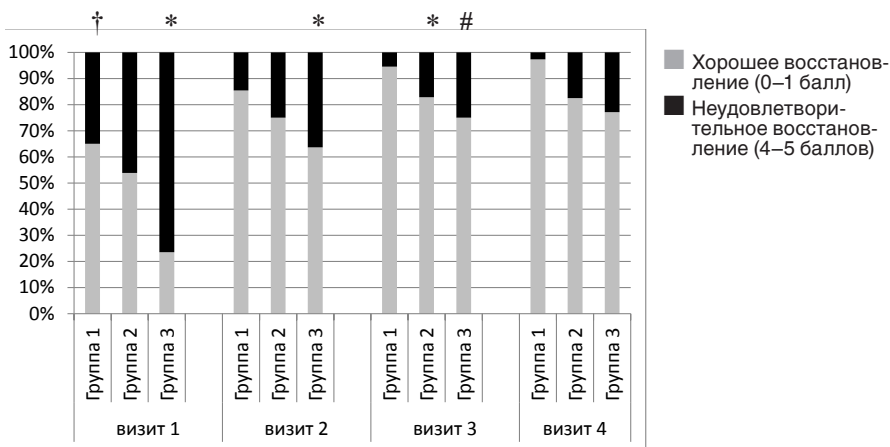


Рис. 2. Степень функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина в динамике при оценке на 1–4 визитах. * – $p < 0,05$ группа 1 vs группа 3 во все периоды наблюдения; † – $p < 0,05$ группа 2 vs группа 3 на визите 1; # – $p < 0,05$ группа 1 vs группа 2 на визите 4

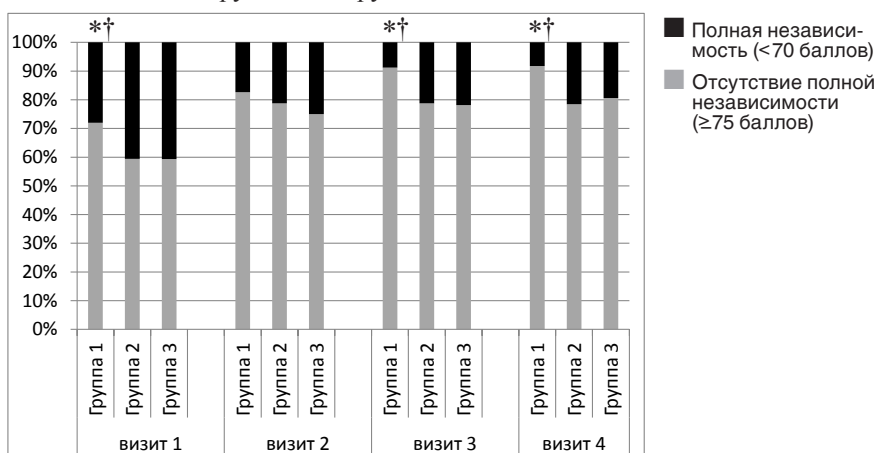


Рис. 3. Динамика индекса повседневной активности Бартел при оценке на 1–4 визитах. * – $p < 0,05$ группа 1 vs группа 3; † – $p < 0,05$ группа 1 vs группа 2

После проведения второго курса терапии исследуемым препаратом (3-й визит) выявлены достоверные различия по модифицирован-

ной шкале Рэнкина между 1-й и 3-й группами ($p=0,01$), по индексу повседневной активности Бартел между 1-й и 3-й группами ($p=0,012$), а также между 1-й и 2-й группами ($p=0,016$; рис. 2 и 3).

При последующем наблюдении, после проведения второго курса исследуемого препарата, выявлены различия между группами 1 и 3, а также группами 1 и 2, что свидетельствовало о преимуществе группы больных, получавших повторный курс кортексина, по сравнению с группами, получавшими плацебо в период с 20-х по 30-е сутки инсульта. После повторного курса исследуемого препарата различия между группами 2 и 3 были нивелированы, поскольку обе группы больных получали плацебо.

Через 2 месяца после перенесённого инсульта (4-й визит, 70-е сутки после инсульта) в 1-й группе наблюдалось достоверно большее количество лиц с наличием хорошего функционального восстановления по сравнению с группами 2 и 3 (табл. 1), что свидетельствовало о высоком реабилитационном потенциале препарата – стойком положительном эффекте, сохраняющемся в течение месяца после окончания введения второго курса кортексина. Тем самым, с учётом полученных данных о сохраняющемся эффекте повторных курсов кортексина, что подтверждается также отсутствием достоверных различий через три недели от начала заболевания между группами 2 и 3, можно предполагать активизацию кортексином процессов нейропластичности, являющихся морфофункциональной основой успешного восстановления утраченных функций и реабилитации (ранее в экспериментальных работах была показана способность препарата стимулировать рост нейритов).

Таблица 1

Степень функционального восстановления на 4-м визите (модифицированная шкала Рэнкина, индексы Бартел и Ривермид)

	Группа 1 (кортексин + кортексин)	Группа 2 (кортексин + плацебо)	Группа 1 vs группа 2, ОШ (95% ДИ), p	Группа 3 (плацебо + плацебо)	Группа 1 vs группа 3, ОШ (95% ДИ), p
Хорошее функциональное восстановление по модифицированной 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 повседневной активности 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 мобильности Ривермид ≥ 8 баллов, %	99,2	84,6	22,0 (8,6; 56,1) $p<0,001$	83,9	23,3 (9,2; 58,9) $p<0,001$

Нам представлялось также важным определить рациональность применения кортексина при лечении больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах с точки зрения **клинико-экономического анализа**. Для этой цели прово-

дился анализ стоимости болезни с определением медицинских ресурсов, израсходованных на диагностические и лечебные мероприятия, и переводом их в денежные эквиваленты; анализ «затраты-эффективность» при применении схемы лечения с назначением кортексина по сравнению со стандартной терапией; анализ и обоснование клинико-экономической целесообразности использования кортексина при лечении больных с полушарным ишемическим инсультом.

В ходе работы использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [8]. Согласно требованиям Минздрава России, для клинико-экономического исследования применены методы оценки соотношения «затраты-эффективность» и «стоимость болезни». В клинико-экономическое исследование были включены данные двух групп сравнения больных с диагностированным ОНМК:

- группа пациентов (n=136), которым вводили кортексин внутримышечно в дозе 10 мг 2 раза в сутки, утром и днём, в течение 10 дней, затем следовал перерыв 10 дней, после которого проводился аналогичный 10-дневный курс;
- группа пациентов (n=64), которым вводили внутримышечно плацебо двумя курсами, также утром и днём, с десятидневным перерывом между курсами.

Временной горизонт клинико-экономического анализа составил 70 дней.

Учитывались только прямые затраты, что связано с оценкой затратной перспективы при применении новой лекарственной технологии в рамках системы здравоохранения. При оценке прямых затрат учитывались затраты непосредственно на лекарственную терапию, госпитализацию и диагностические процедуры. Непрямые медицинские, немедицинские, косвенные и нематериальные затраты не учитывались.

Для расчёта CoI использованы данные о количестве койко-дней, клинико-диагностических мероприятиях, консультациях специалистов и получаемой лекарственной терапии из научно-исследовательской работы ЭСКОРТ, на которые экстраполировали цены исследовательских центров, где проводилось данное исследование. Сопутствующая лекарственная терапия осуществлялась на основании протокола ведения больных «Инсульт» [7].

Лекарственные препараты, не включённые в список ЖНВЛП на дату анализа (март 2012 г.) и не присутствующие в Протоколе, пропускались. При подборе ценовых параметров на лекарственные средства использовались средние оптовые цены некоторых национальных дистрибьюторов, таких как ЗАО «СИА Интернейшнл», ЗАО ЦВ «Протек», «Альянс Хелскеа Рус ООО», «Роста» Москва. Стоимость лечения взята единым временным срезом на март 2012 г. Обобщённые результаты расчётов CoI приведены в таблицах 2–8.

Таблица 2

Стоимость препаратов при различных курсах терапии

Группа сравнения	Стоимость лекарственной терапии, руб.		
	Кортексин	Сопутствующая терапия	Всего, руб.
2 курса Кортексина + сопутствующая терапия	3480	9875	13 355
2 курса плацебо + сопутствующая терапия	0	9875	9875
Разница стоимости			3480

Таблица 3

Расчёт стоимости койко-дней в исследовании

Койко-дни	Количество	Стоимость, руб	Всего, руб
	14,6	960	14 016

Таблица 4

Стоимость лабораторных методов диагностики на одного больного с ОНМК

Анализы	Стоимость, руб	Количество	Всего, руб
Общий анализ крови (ОАК)	250	2	500
Биохимия крови	710	2	1420
RW крови	270	1	270
Холестерин крови	120	1	120
Уровень глюкозы крови	70	1	70
Общий анализ мочи (ОАМ)	110	2	220
Итого:			2600

Таблица 5

Стоимость консультаций специалистов на одного больного с ОНМК

Консультации специалистов	Стоимость, руб	Количество	Всего, руб
Невролог	600	14	8 400
Зав. отделением	800	2	1600
Окулист	600	1	600
Терапевт	600	1	600
Кардиолог	600	1	600
Физиотерапевт	700	1	700
Врач ЛФК	700	1	700
Психиатр	700	1	700
Итого:			13 900

Таблица 6

Стоимость инструментальных методов диагностики на одного больного с ОНМК

Инструментальные методы	Количество	Стоимость, руб	Всего, руб
ЭКГ	1	450	450
Эхокардиография	1	1600	1600
УЗДГ сосудов головы	1	2500	2500
КТ головного мозга	1	2500	2500
Итого:			7050

Таблица 7

Стоимость пребывания в стационаре и диагностических мероприятий на одного больного с ОНМК

	Стоимость, руб
Койко-дни	14 016
Лабораторные исследования	2600
Консультации специалистов	13 900
Инструментальные исследования	7050
Итого:	37 566

Таблица 8

Стоимость острого и раннего восстановительного периодов ишемического инсульта из расчёта 70 суток лечения и пребывания в стационаре (прямые медицинские затраты)

Стоимость, руб	2 курса кортексина + сопутствующая терапия	2 курса плацебо + сопутствующая терапия
Кортексин	3480	0
Сопутствующая терапия	9875	9875
Пребывание в стационаре	37 566	37 566
Итого:	50 921	47 441

Примечание: период госпитализации – 21 сутки

Оценка эффективности применявшейся терапии проводилась по шкалам Бартел и NIHSS. Процент больных, ответивших на лечение по шкале Бартел, подсчитывался определением количества пациентов с увеличением балла по индексу Бартел более чем на 20 единиц или с индексом, равным 95–100 баллам, т. е. с хорошим функциональным восстановлением. Процент больных, ответивших на лечение по шкале NIHSS, определялся путём учёта количества пациентов с благоприятным клиническим исходом, которым считалось снижение баллов по шкале NIHSS до 0–2 или снижение суммарного значения более чем на 5 баллов.

Таблица 9

Эффективность сравниваемых схем лечения по шкале Бартел

Критерий	2 курса кортексина + сопутствующая терапия	2 курса плацебо + сопутствующая терапия	Разница 2 курсов кортексина по сравнению с 2 курсами плацебо
По шкале Бартел, %	91,8	80,6	11,2
По шкале NIHSS, %	77,0	62,9	14,1

Тем самым, получены итоговые данные эффективности двух сравниваемых схем лечения: 2 курса кортексина + сопутствующая терапия – 69,7%; 2 курса плацебо + сопутствующая терапия – 51,8%.

Для оценки затрат, связанных с дополнительными клиническими расходами, был произведён расчёт маржинального (инкрементного) показателя, который позволяет оценить, насколько повышение эффективности предлагаемой лекарственной терапии связано с дополнительными издержками (табл. 10).

Таблица 10

Итоговые показатели CER (в рублях)

Расчёт коэффициентов CER	2 курса кортексина + Сопутствующая терапия	2 курса плацебо + Сопутствующая терапия
Прямые медицинские затраты, руб. (DC)	50 921	47 441
Эффективность, % (Ef)	69,7	51,8
CER	73 057	91 585
CER incr	19 441	

В ходе анализа «затраты-эффективность» выявлено, что коэффициент «затраты-эффективность» для схемы лечения с применением кортексина меньше по сравнению с аналогичным показателем, рассчитанным при проведении стандартной терапии. Учитывая преимущества применения кортексина в эффективности с позиции анализа «затраты-эффективность», схема с использованием кортексина определена как доминантная по отношению к стандартной терапии.

С целью определения наиболее экономически целесообразной стратегии лечения использован метод расчёта «чистой денежной выгоды» (NMB – Net-monetary-benefit) для каждой из выбранных схем лечения (табл. 11). Уровень «порога готовности платить» (ПГП) рассчитывался в соответствии с рекомендацией комиссии по макроэкономике ВОЗ, путём умножения подушевого размера ВВП страны на три [9]. По данным федеральной службы государственной статистики (Росстат) в 2011 г. ВВП составил 54 585,6 трлн рублей, а численность населения России составляла 142,9 млн человек. Соответственно в 2011 г. ПГП составил 1 145 954 рубля.

Таблица 11

Расчёт показателя «чистой денежной выгоды» на одного пациента

Схемы лечения	Эффективность, %		Порог готовности платить, руб.		Прямые медицинские затраты		NMB, руб
2 курса кортексина	69,7	×	1 145 954	-	50 921	=	747 809
2 курса плацебо	51,8				47 441		546 163

Данные, полученные в результате анализа NMB, в сравнении с индексом ПГП представлены на рисунке 4.

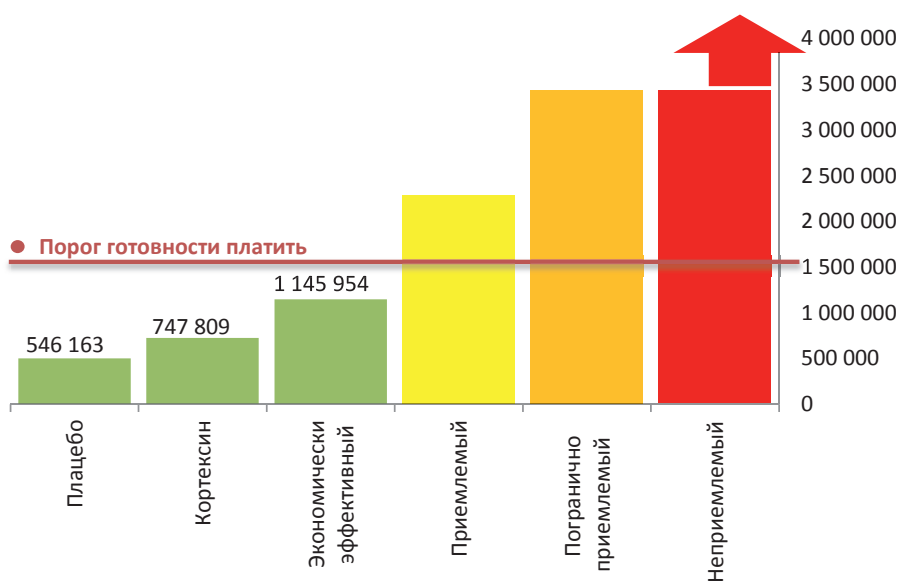


Рис. 4. «Чистая денежная выгода» и «порог готовности платить» (руб.)

Очевидно, что применение кортексина в терапии ишемического инсульта сопровождается получением более высокого значения показателя «чистой денежной выгоды» на пациента по сравнению со стандартной терапией. Стоимость лечения больных ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах с применением препарата кортексин равна 13 355 руб., что на 3480 руб. выше по сравнению со стандартной терапией. Однако в результате анализа «затраты-эффективность» препарат кортексин обладает преимуществом по сравнению со стандартной терапией и может быть определён как доминантный.

Резюме

Таким образом, проведенные в последние годы исследования, включая фармакоэкономический анализ, продемонстрировали, что применение низкодозированной цитопротекции препаратом кортексин двумя курсами по 20 мг/сут (10 мг + 10 мг, в утреннее и дневное время суток) для лечения больных ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах подтверждает эффективность препарата, его высокий реабилитационный потенциал и имеет преимущества перед стандартной терапией с позиции анализа «затраты-эффективность», являясь доминантной и экономически целесообразной стратегией лечения.

Список литературы

1. *Авдюшенко С. А.* Влияние цитомедина кортексина, обладающего антигипоксической активностью, на нейрональную активность // Росс. науч. конф. «Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы»: Материалы. СПб., 1994. – № 3. – С. 227.
2. *Гранстрем О. К., Сорокина Е. Г., Салькина М. А., Сторожевых Т. П., Сурин А. М., Штучная Г. В., Реутов В. П., Крушинский А. Л., Кузенков В. С., Пинелис В. Г., Дьяконов М. М.* Кортексин – нейропротекция на молекулярном уровне // Нейроиммунология. – 2010. – Т. VIII. – № 1–2. – С. 34–40.
3. *Гранстрем О. К., Сорокина Е. Г., Сторожевых Т. П., Штучная Г. В., Пинелис В. Г., Дьяконов М. М.* Последние новости о кортексине (нейропротекция на молекулярном уровне) // Terra Medica nova. – 2008. – № 5. – С. 1–4.
4. *Новикова Л. Б., Сайфуллина Э. И., Валитова Г. Г.* Лечение церебрального инсульта с применением нейропротекции на догоспитальном этапе // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2008. – № 2. – С. 51–56.
5. *Нургужаев Е. С., Митрохин Д. А., Избасарова А. Ш., Нургужаев А. Е., Раимкулов Б. Н., Абдильманова Б. Р.* Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. – № 7. – С. 66–69.
6. *Скоромец А. А., Стаховская Л. В., Белкин А. А., Шеховцова К. В., Кербииков О. Б., Буренчев Д. В., Гаврилова О. В., Скворцова В. И.* Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 22. – С. 32–38.
7. *Протокол ведения больных «Инсульт».* – 2005.
8. *Отраслевой стандарт «Клиникоэкономические исследования. Общие положения» 91500. 14. 0001.* – 2002.
9. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Крысанов И. С.* Фармакоэкономический анализ хелаторной терапии пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом // Фармакоэкономика. – 2009. – № 3. – С. 34–38.