

Адьюванты интенсивной терапии острой церебральной недостаточности новорожденных

А.Н. ШМАКОВ, В.А. КАСЫМОВ, В.Н. КОХНО

Adjuvants to the treatment of acute cerebral insufficiency in newborns

A.N. SHMAKOV, V.A. KASYMOV, V.N. KOKHNO

Новосибирский государственный медицинский университет; Новосибирская областная клиническая больница

В ходе проспективных плацебо-контролируемых исследований доказана эффективность кортексина как церебропротектора и стресс-лимитирующего препарата при острой церебральной патологии новорожденных, тяжелой черепно-мозговой травме, инфекционных менингоэнцефалитах. Полезные эффекты кортексина реализуются при его раннем применении, что подтверждает правило «золотого часа». При своевременном применении кортексин может считаться адьювантом средств интенсивной терапии острой церебральной недостаточности.

Ключевые слова: кортексин, острая церебральная недостаточность, «золотой час», дети.

Efficacy of cortexin as a cerebral protector and stress-limiting drug in acute cerebral pathology of newborns, severe cranial-brain damage, infection encephalitis has been confirmed during prospective placebo-controlled trials. Early administration of cortexin had the most useful effects that confirm the rule of «gold hour». Cortexin, if used timely, may be regarded as the adjuvant of means of intensive treatment of acute cerebral insufficiency.

Key words: cortexin, acute cerebral insufficiency, «gold hour», children.

Ассортимент фармакологических средств, применяемых в интенсивной терапии, весьма ограничен. Необходимость профилактики или купирования ведущего синдрома критического состояния диктует использование средств замещения жизненно важных функций с целью восстановления ауторегуляции церебрального кровотока, системной гемодинамики, внешнего дыхания. Для решения этих задач достаточно небольшого количества медикаментов. Это препараты для инфузии, вазоактивные средства, анальгетики и седативные препараты. Кроме того, к основным методам интенсивной терапии относится респираторная (немедикаментозная) терапия. Все остальные средства, применяемые для лечения больных в критических состояниях, строго говоря, относятся к мерам патогенетической терапии. При этом чем тяжелее состояние, тем меньше показаний для расширения фармакотерапии. Для анестезиолога-реаниматолога отсюда вытекает потребность оценить: являются ли применяемые фармакологические средства патогенетической терапии адьювантами интенсивной терапии. Довольно часто такие оценки проводятся «по впечатлению», без статистического анализа. В результате допускаются систематические «ошибки второго рода» (отрицается эффект, объективно существующий). Это явление В.А. Руднов и Д.А. Вишницкий [2] определили как «скепсис маленьких отделений». Достаточно много и «ошибок первого рода» (эффект обнаруживается там, где его нет).

В связи с изложенным Новосибирский областной детский реанимационно-консультативный центр с мо-

мента своего основания считает одной из главных задач объективную оценку медикаментов, предлагаемых для лечения тяжелобольных, с целью выяснения: является ли медикамент адьювантом базовой интенсивной терапии, или его применение не влияет положительным образом на конечный результат лечения критических состояний и может быть отсрочено [3]. За период 1994–2009 гг. в центре выполнены исследования эффективности актовегина, «гипер-ХАЭС», даларгина, десферала, клонидина, кортексина, магнезии, маннитола, реамберина, фраксипарина, фуросемида. По результатам этих исследований исключены из протокола интенсивной терапии острой церебральной недостаточности: актовегин, реамберин, фуросемид; сужены показания к применению «гипер-ХАЭС», клонидина, магнезии, маннитола, фраксипарина. Даларгин, десферал, кортексин включены в протокол как стандартные позиции лечения.

Данная работа подводит итог наших исследований клинических эффектов кортексина при лечении критических состояний у детей.

Материал и методы

Эффективность кортексина в интенсивной терапии новорожденных

Для оценки влияния кортексина на результаты интенсивной терапии новорожденных методом конфертов были сформированы 3 выборки из 289 детей в возрасте

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ

*Восстановление
природных
возможностей!*



ЦСР-003190/09 от 27.04.2009




ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376
(звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

0–6 суток внеутробной жизни, эвакуированных из центральных районных больниц (ЦРБ) на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по поводу острой церебральной недостаточности, определявшей тяжесть состояния. Критериями исключения из исследования стали: отклонения на этапе пребывания в ЦРБ от стандартного протокола базовой интенсивной терапии, принятого в областной клинической больнице; масса ребенка менее 1250 г.

Внутри каждой выборки методом конвертов были выделены группы: 1-я ($n=101$) — дети, которым перед транспортировкой был введен кортексин внутримышечно в дозе 12 мг/м² площади поверхности тела; 2-я ($n=66$) — дети, которым перед транспортировкой в мышцу был введен плацебо-раствор (0,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия) и его введение продолжалось ежедневно в течение 2 суток, а с 3 суток проведен курс внутримышечного введения кортексина в дозе 12 мг/м² площади поверхности тела ежедневно в течение 5 суток; 3-я ($n=122$) — дети, которым перед транспортировкой был введен внутримышечно плацебо-раствор и его введение продолжалось ежедневно в течение 8 суток. В 1-й группе методом конвертов выделены подгруппы: 1а — 62 пациента, которым продолжен курс кортексина в течение 5 суток в тех же суточных дозах, 1б — 39 пациентов, которым кортексин был введен однократно.

По массе тела, постнатальному возрасту и характеру патологии группы были практически идентичны. Не было существенных отличий в длительности транспортировки. Протокол интенсивной терапии был унифицирован.

Оцениваемым результатом исследования было число умерших в группах в первые 2 суток после эвакуации (оценка влияния кортексина на реализацию стресса транспортировки) и 28-дневная летальность (оценка конечного результата).

Эффективность кортексина в интенсивной терапии черепно-мозговой травмы (ЧМТ)

Эффективность применения кортексина при ЧМТ изучали у детей в возрасте 2–15 лет, что связано с необходимостью стандартной оценки уровня сознания по шкале комы Глазго (ШКГ), интерпретация которой у детей 1-го года жизни субъективна.

В исследовании участвовали 33 ребенка, доставленные с места происшествия непосредственно в детское отделение реанимации и интенсивной терапии Областной клинической больницы в течение 45 мин с момента ЧМТ, с оценкой по ШКГ 8 и менее баллов.

Методом конвертов были сформированы 3 группы: А — 12 больных, которым при поступлении ввели кортексин в мышцу в дозе 12 мг/м² площади поверхности тела и в течение 3 суток проводили постоянную инфузию кортексина в дозе 12 мг/м² в сутки; Б — 13 человек, которым введение кортексина по той же схеме проведено, начиная с 3 суток с момента поступления; В — 8 человек, получав-

ших плацебо-раствор (0,9% хлорид натрия) с момента поступления до 3 суток.

К 28 суткам умерли 4 (12,1%) ребенка: 1 — в группе А, 2 — в группе Б и 1 — в группе В. По точному критерию Фишера межгрупповых различий по числу умерших в группах не было.

Среди выживших оценивали: к 28 суткам лечения — число больных с оценкой по ШКГ 10 баллов и ниже; на 2-е и 4-е сутки лечения — уровень кортизола и стандартный клиренс мочевины по Вельтишеву.

Влияние кортексина на уровень углеводного обмена в церебральных структурах

О состоянии углеводного обмена в структурах головного мозга судили на основании коэффициента «глюкоза в спинномозговой жидкости/гликемия», определяемом при спинномозговых пункциях.

Данное исследование выполнялось на случайной выборке из 87 детей в возрасте 0–3 года с менингоэнцефалитами нетравматического генеза.

Исследование проводилось: при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (1-й этап); через 24 ч лечения (2-й этап) и через 72 ч лечения (3-й этап). В основную группу вошли 52 больных, получавших кортексин с 1-го дня лечения; контрольную группу составили 35 пациентов, в лечении которых кортексин не применяли. По остальным параметрам программы лечения в обеих группах были идентичны.

Результаты и обсуждение

Эффективность кортексина в интенсивной терапии новорожденных

При сравнении числа умерших (табл. 1) видно статистически значимое отличие 1-й (1а+1б) группы от 3-й группы плацебо ($\chi^2=4,131$; $p<0,05$). Между 2-й и 3-й группами значимых отличий нет как в отношении конечного результата ($\chi^2=0,058$; $p<0,9$), так и ранней летальности ($\chi^2=1,411$; $p<0,3$). Следовательно, отсроченное назначение курса кортексина не снижало риска смертельного исхода. В то же время при сравнении подгруппы 1б с 3-й группой видно, что однократное введение кортексина было также неэффективным ($\chi^2=0,034$; $p<0,9$), а сопоставление подгрупп 1а и 1б иллюстрирует высокую эффективность кортексина, введенного в предвидении стресса транспортировки и поддерживаемого последующим коротким курсом ($\chi^2=6,199$; $p<0,02$).

Объяснение полученных результатов базируется на позитивной гипотезе, вытекающей из механизма действия препарата и специфики физиологии новорожденных. На 2-е сутки внеутробной жизни приходится пик периода напряжения стресса родов, то есть адренергии, а также ассоциированной с ней активности болевых NMDA-рецеп-

Таблица 1. Число выживших и умерших пациентов в исследованных группах новорожденных

Группа	Исход интенсивной терапии					
	до 48 ч		от 3 до 28 суток		всего	
	живых	умерших	живых	умерших	живых	умерших
1а ($n=62$)	62	0	60	2	60	2
1б ($n=39$)	39	0	31	8	31	8
2 ($n=66$)	65	1	54	11	54	12
3 ($n=122$)	114	8	97	17	95	25

торов. В физиологических условиях этот период сменяется периодом адаптации, но при наслоении интранатальной патологии резерв адаптации быстро истощается, и стресс транспортировки, связанный с шумом, ускорениями, болью может привести к срыву адаптации. Тогда эустресс становится дистрессом. Кортиксин, изменяя соотношение «ГАМК/глутамат» в пользу ГАМК, снижает активность NMDA-рецепторов. Снижая темп инактивации серотонина, кортиксин блокирует избыточное освобождение катехоламинов из депо и, тем самым, снижает риск истощения симпатической системы и продлевает период адаптации. Гипотезу можно считать доказанной, если применение кортиксина вызовет: повышение болевого порога; снижение упорядоченности сердечного ритма; нормализацию гликемии.

Объективным признаком боли у новорожденных принято считать повышение систолического артериального давления (АД) и (или) частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 15% и более от базового уровня после болевой стимуляции [1]. Мы оценили прирост ЧСС после стимула (внутримышечной инъекции) и выразили этот показатель в % к базовому уровню. Этапы: «а» — в течение 1-го часа после транспортировки, «б» — через 24 ч (табл. 2).

При сравнении по методу Ньюмена—Кейлса на этапе «а» различий между группами не получено. На этапе «б» показатель достоверно ($p < 0,05$) снизился в подгруппе 1а, не изменился в подгруппе 1б и достоверно повысился в группах 2 и 3. В этих группах прирост ЧСС был достоверно выше, чем в подгруппе 1б и тем более, чем в подгруппе 1а. Таким образом, введение кортиксина снижало реакцию на боль.

Мерой симпатотонии считается упорядоченность сердечного ритма [4]. Количественный анализ сердечного ритма предполагает определение моды, амплитуды моды, вариационного размаха и вычисление индекса напряжения. Но для выявления тенденции упорядоченности ритма достаточно сравнения стандартных отклонений при записи ряда кардиоинтервалов. Чем меньше стандартное отклонение, тем монотоннее ритм и тем выше симпатотония.

В 1-й ч после транспортировки всем пациентам записали по 50 кардиоинтервалов с вычислением средней продолжительности электрического цикла и стандартного отклонения. Даже при сравнении средних и стандартных отклонений в группах заметны межгрупповые различия в продолжительности циклов и величин стандартных отклонений: $424,7 \pm 51,44$; $372,7 \pm 30,12$ и $399,3 \pm 30,02$ мс в

1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. В 1-й группе длительность цикла оказалась достоверно больше, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,05$; критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони). Индивидуальные значения стандартных отклонений сравнили по критерию Манна—Уитни: во 2-й и 3-й группах они были достоверно ($p < 0,001$) короче, чем в 1-й. Таким образом, введение кортиксина перед транспортировкой лимитировало снижение variability сердечного ритма как проявления симпатотонии.

Гликемия не менее 2,8 ммоль/л является необходимым условием для продолжительной (более 60 мин) транспортировки новорожденного, поэтому все пациенты до начала эвакуации не имели различий по этому показателю. После эвакуации отмечены межгрупповые различия гликемии, нивелированные к исходу 1 суток после эвакуации (табл. 3). При сравнении полученных результатов по критерию Ньюмена—Кейлса выявлено, что в подгруппах 1а и 1б уровень гликемии после транспортировки не снизился, а во 2-й и 3-й группах заметно достоверное ($p < 0,05$) снижение гликемии после транспортировки с полной ее нормализацией к исходу 1 суток после эвакуации. Таким образом, однократное введение кортиксина в наших наблюдениях препятствовало снижению гликемии во время длительных транспортировок новорожденных. В целом сформулированная гипотеза достаточно обоснована.

Эффективность кортиксина в интенсивной терапии ЧМТ

К 28-му дню в группе А детей с оценкой по ШКТ ≤ 10 баллов не было, в группе Б такая оценка была у 5 человек, в группе В — у 2. Различия по критерию уровня сознания были достоверны между группами А и Б ($p = 0,035$; двусторонний точный критерий Фишера), между группами Б и В достоверных различий не было. Таким образом, необходимым условием эффективности кортиксина при тяжелой ЧМТ оказалось начало его введения в пределах «золотого часа». При выполнении этого условия кортиксин проявил свойства церебропротектора.

Высокие значения уровня кортизола в плазме и стандартного клиренса мочевины отражают белковый гиперкатаболизм и, следовательно, высокий уровень функционирования симпатической системы.

По уровню кортизола (табл. 4) в плазме на 2-е сутки после ЧМТ статистически значимых различий между группами А и Б не получено; достоверно ($p < 0,05$; крите-

Таблица 2. Изменение частоты сердечных сокращений в ответ на болевой стимул в исследованных группах новорожденных ($M \pm SD$)

Этап	Прирост ЧСС (в % к базовой) в группах пациентов			
	1а	1б	2	3
а	$11,39 \pm 4,883$	$10,79 \pm 5,863$	$11,45 \pm 4,738$	$10,89 \pm 2,787$
б	$7,47 \pm 3,238$	$12,54 \pm 4,844$	$14,27 \pm 3,635$	$14,79 \pm 3,234$

Таблица 3. Динамика гликемии в исследуемых группах новорожденных ($M \pm SD$)

Этап	Уровень гликемии в группах, ммоль/л			
	1а	1б	2	3
До эвакуации	$3,530 \pm 0,217$	$3,370 \pm 0,163$	$3,450 \pm 0,228$	$3,490 \pm 0,187$
После эвакуации				
1 ч	$3,570 \pm 0,138$	$3,340 \pm 0,144$	$2,870 \pm 0,235$	$2,790 \pm 0,224$
6 ч	$4,450 \pm 0,116$	$4,570 \pm 0,127$	$3,250 \pm 0,111$	$3,270 \pm 0,167$
24 ч	$4,250 \pm 0,187$	$4,230 \pm 0,133$	$4,330 \pm 0,178$	$4,430 \pm 0,167$
48 ч	$4,350 \pm 0,082$	$4,330 \pm 0,09$	$4,440 \pm 0,08$	$4,350 \pm 0,087$

Таблица 4. Уровень кортизола (нмоль/л) в плазме детей с черепно-мозговой травмой ($M \pm m$, медиана)

Статистический критерий	Группы					
	А		Б		В	
	2-е сутки	4-е сутки	2-е сутки	4-е сутки	2-е сутки	4-е сутки
$M \pm m$	516,40±28,91	245,9±17,47	496±21,55	371,5±14,33	630,6±49,3	443,8±40,3
Медиана	487,5	250	490	380	615	417,5

Таблица 5. Стандартный клиренс мочевины (мл/мин) у детей с черепно-мозговой травмой ($M \pm m$, медиана)

Статистический критерий	Группа А		Группа Б		Группа В	
	1	2	1	2	1	2
	$M \pm m$	93,2±3,338	74,3±1,339	107,2±4,0	90,9±2,766	108,6±3,289
Медиана	93	75	107	90	108,5	92,5

Таблица 6. Динамика индекса «глюкоза в спинномозговой жидкости/гликемия» (у.е.) у детей с менингоэнцефалитами ($M \pm SD$)

Этап	Индекс «глюкоза в спинно-мозговой жидкости/гликемия»	
	основная группа (n=52)	контрольная группа (n=35)
	1	0,480±0,097
2	0,760±0,093	0,560±0,098
3	0,81±0,12	0,63±0,11

рий Манна—Уитни) различались группы Б и В. На 4-е сутки уровень кортизола в группе А оказался существенно ниже, чем в группах Б и В ($p < 0,0001$), а статистически значимых различий между группами Б и В не получено. Таким образом, стресс-лимитирующий эффект кортексина выявлен, но только при начале использования препарата в пределах «золотого часа».

На 2-е сутки ЧМТ клиренс мочевины (табл. 5) в группе А был значительно ниже, чем в группах Б ($p < 0,02$; критерий Манна—Уитни) и В ($p < 0,01$); достоверных различий между группами Б и В выявлено не было. На 4-е сутки клиренс мочевины в группе А продолжал снижаться и был существенно ниже, чем в группах Б и В ($p < 0,001$); различий между группами Б и В по-прежнему не было. Средней величиной стандартного клиренса мочевины в возрасте от 2 до 13 лет считается 72—78 мл/мин. Меньшие значения характеризуют анаболическую, а большие — катаболическую направленность обмена азота. Таким образом, через 2 суток с момента начала лечения во всех группах отмечен белковый гиперкатаболизм, но раннее применение кортексина способствовало быстрой нормализации усвоения азота. Отсроченное применение кортексина было неэффективным. В целом кортексин способствовал лимитированию стресса, преодолению посттравматического гиперкатаболизма и восстановлению сознания.

Влияние кортексина на уровень углеводного обмена в церебральных структурах

Результаты исследования приведены в табл. 6. В основной группе коэффициент отчетливо повысился на

этапе 2 и нормализовался на этапе 3 ($p < 0,05$; критерий Ньюмена—Кейлса), в контрольной группе коэффициент даже к этапу 3 оставался существенно ниже нормы. Данные таблицы иллюстрируют быстрое восстановление соотношения концентраций глюкозы в спинномозговой жидкости и капиллярной крови до нормального на фоне применения кортексина. Конечный результат лечения в данном исследовании отличался от результата применения кортексина при ЧМТ. Среди детей с менингоэнцефалитами в основной группе умерли 7 (13,5%) человек, в контрольной — 13 (37,1%); различия статистически значимы ($\chi^2 = 5,357$; $p < 0,05$). Таким образом, выявлена связь между углеводным обменом в головном мозге и исходом воспалительных заболеваний ЦНС у детей.

В заключение можно отметить, что проведенные исследования свидетельствуют о повышении эффективности интенсивной терапии у детей с острой церебральной недостаточностью при раннем использовании кортексина. Кортексин может рассматриваться как полезный адъювант интенсивной терапии острой церебральной недостаточности. Если понимать церебропротекцию как профилактику вредных эффектов реперфузии («реперфузионных парадоксов») в период ишемии головного мозга, то можно считать кортексин эффективным церебропротектором. Вероятно, с ранним использованием церебропротекторов связана их показательная эффективность в экспериментах, а запоздалое использование объясняет недостаточную эффективность этих препаратов при клиническом применении.

ЛИТЕРАТУРА

- Биоритмические и самоорганизационные процессы в сердечно-сосудистой системе. Институт прикладной физики РАН. Нижний Новгород 1992; 192.
- Руднов В.А., Вишницкий Д.А. Сепсис на пороге XXI века: основные итоги, новые проблемы и ближайшие задачи. Анестезиол и реаниматол 2000; 3: 64—69.
- Шмаков А.Н., Касымов В.А., Александрович Ю.С. Реанимационно-консультативный центр. Итоги, проблемы, перспективы. Скорая медицинская помощь 2009; 3: 10—19.
- Mc Grath P.J. Pain in children. Nature, assessment and treatment. New York: Guilford Press 1990; 465.