

Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта

А.А. СКОРОМЕЦ, Л.В. СТАХОВСКАЯ, А.А. БЕЛКИН, К.В. ШЕХОВЦОВА, О.Б. КЕРБИКОВ,
Д.В. БУРЕНЧЕВ, О.В. ГАВРИЛОВА, В.И. СКВОРЦОВА

New possibilities of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke

A.A. SKOROMETS, L.V. STAKHOVSKAYA, A.A. BELKIN, K.V. SHEKHOVTSOVA, O.B. KERBIKOV, D.V. BURENCHEV,
O.V. GAVRILOVA, V.I. SKVORTSOVA

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, Екатеринбург

По дизайну проведенное исследование было мультицентровым проспективным двойным слепым плацебо-контролируемым. Наблюдали 62 больных, перенесших полушарный ишемический инсульт атеротромботического или кардиоэмболического характера. Из них 32 человека (основная группа) получали отечественный препарат кортексин в дозе 20 мг в сутки внутримышечно в течение 10 дней, начиная с первых 6 ч с момента появления симптомов инсульта, а 30 человек (контрольная группа) находились на базисной терапии и получали плацебо в дозе 20 мг в сутки внутримышечно в течение 10 дней. Оценку состояния проводили до начала лечения на 3-, 7-, 11- и 28-е сутки. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовалась балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), степень функционального восстановления определялась по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел. Полученные данные свидетельствуют об эффективности кортексина при лечении больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания по сравнению с плацебо. Исследование подтвердило безопасность препарата.

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

A multicenter prospective double-blind placebo-controlled study was carried out in 62 patients with hemisphere ischemic stroke of atherothrombotic or cardiothrombotic character. Thirty-two patients, a main group, received intramuscular injections of cortexin, a domestic drug, in dosage 20 mg daily during 10 days from the first 6 hours from the development of symptoms of stroke, and 30 patients, a control group, received basic treatment and intramuscular injections of placebo in dosage 20 mg daily during 10 days. Patient's state was assessed before treatment and on 3rd, 7th, 11th and 28th days using the NIHSS scale for assessment of disease severity, intensity of focal neurologic deficit and dynamics of clinical parameters and the modified Rankin scale and Barthel index as a functional outcome measures. The data obtained suggest an efficacy of cortexin in the treatment of patients with acute ischemic stroke as compared to placebo. Safety of the drug was confirmed in the study.

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

Церебральный инсульт является серьезной медицинской и социальной проблемой, сопровождающейся высокой летальностью, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов, его перенесших. Инсульт головного мозга среди причин смертности в Российской Федерации стоит на 2-м месте после инфаркта миокарда. Ежегодно 450 000 человек переносят инсульт, фактически — это население большого города.

Исследования последних десятилетий существенным образом изменили представление о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии. Сформировалось отношение к инсульту как к неотложному состоянию, требующему быстрой и патогенетически обоснованной терапии, особенно в пределах терапевтического окна, изменились подходы к лечению. Основным направлением терапии ишемического инсульта является терапевтическая реперфузия [1]. Проведение современной реперфузионной терапии (тромболизис) возможно только после нейровизуализационной оценки характера и патогенетического варианта инсульта

при исключении геморрагического компонента повреждения. Тромболизис имеет ряд ограничений, связанных с временным фактором (первые 3 ч от развития симптоматики), сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет, высокое артериальное давление), тяжестью состояния пациентов.

По сравнению с реперфузией такое направление терапии ишемического инсульта, как нейропротективная терапия, не имеет подобных ограничений. Это позволяет применять нейропротекторы уже в первые минуты инсульта, а арсенал средств невролога здесь более разнообразен. Нейропротекцию условно разделяют на первичную, направленную на прерывание быстрых реакций глутаматкальциевого 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 ней дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера, трофической дисфункции и апоптоза. Таким образом, нейропротекция направлена на решение двух проблем в остром периоде инсульта: увеличение периода терапевтического окна для пациентов, которым показана активная реперфузия, и остановка каскада 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) [1].

Несмотря на достаточно большой арсенал средств нейропротективного ряда, клиническое их применение при церебральном инсульте далеко не всегда оказывается успешным, что связано с рядом объективных причин. В частности, это — нейрометаболические, функциональные и морфологические особенности нервной системы, многофакторность патогенеза, зональность и этапность ишемического повреждения, наличие ряда сопутствующих состояний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистая деменция и т.д., которые могут сводить к минимуму эффект нейропротекторов.

Вышеперечисленные факторы требуют более детального изучения как новых, так и уже хорошо известных нейропротекторов в терапии ишемического инсульта.

Одним из нейропротективных средств, широко применяющихся в последние годы в клинической практике, является кортексин.

Кортексин — препарат пептидной структуры, разработанный коллективом ученых Военно-медицинской академии под руководством академика 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 на кору головного мозга.

Препарат свободно проникает через гематоэнцефалический барьер, что обуславливает его 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 ГАМКергическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Препарат оказывает церебропротекторное действие, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление его функций после стрессорных воздействий [2].

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 разные сроки от момента развития заболевания, эффективность в основном оценивалась по клиническим данным, нередко касаясь отдельных симптомов [3, 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 позволяет включить кортексин в стандарты оказания помощи больным инсультом и рекомендовать его для широкого клинического применения.

Для более эффективного использования препарата необходимо изучить его действие в различные сроки от момента развития сосудистой

катастрофы и при определенных локализациях очага ишемии.

Материал и методы

В мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения кортексина в остром периоде полушарного ишемического инсульта включались пациенты в возрасте от 50 до 85 лет с впервые возникшим ишемическим инсультом в каротидной системе атеротромботического и кардиоэмболического генеза по критериям TOAST [5].

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

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 две группы. Пациенты 1-й группы (32 человека) получали отечественный препарат кортексин в дозе 20 мг (10+10 мг) в сутки внутримышечно в течение 10 дней с первых 6 ч от момента появления симптомов инсульта. 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 (табл. 1).

Ишемический характер инсульта устанавливался по данным анамнеза заболевания и подтверждался данными МРТ-исследования. Прото-

кол 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 на 1-, 3- 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-, 7-, 11- и 28-е сутки от начала инсульта. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовалась балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), степень функционального восстановления определялась по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел [6].

Всем больным проводили регистрацию электроэнцефалограммы на 1-, 3-, 7-, 11- и 28-е сутки до и после введения препарата. Для оценки его безопасности в 1-е сутки заболевания (при поступлении) и на 11-е сутки в крови исследовали уровень глюкозы, креатинина и печеночных трансаминаз, количество эритроцитов, определяли гемоглобин и гематокрит, в моче определяли плотность, наличие кетона, белка и эритроцитов; проводили контроль ЭЭГ в динамике. При поступлении у всех больных регистрировали ЭКГ для исключения острой сердечной патологии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ STATISTICA 6.0 и BIO-STAT.

Результаты и 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-е сутки терапии у больных, получавших кортексин, отмечалась положительная динамика в восстановлении нарушенных функций по сравне-

Таблица 1. Характеристика пациентов при поступлении

Параметр	1-я группа (кортексин)	2-я группа (плацебо)
Количество пациентов	32	30
Медиана возраста, годы	63,5 (47–85)	72 (48–85)
Средний балл NIHSS	13,1	12,5
Средний балл по шкале Рэнкина	4,0	3,9

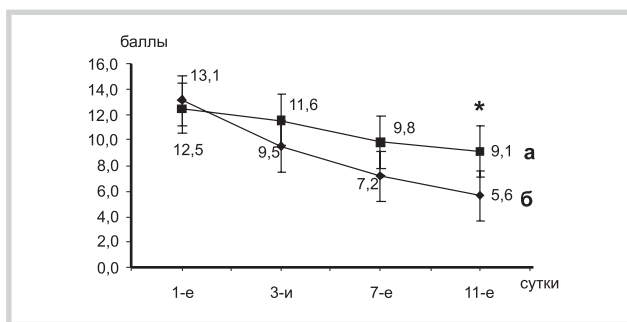


Рис. 1. Динамика клинического балла по шкале NIHSS.

Здесь и на рис. 2: а — группа плацебо, б — группа кортексина. * — достоверность различий по сравнению с группой плацебо: $p < 0,05$.

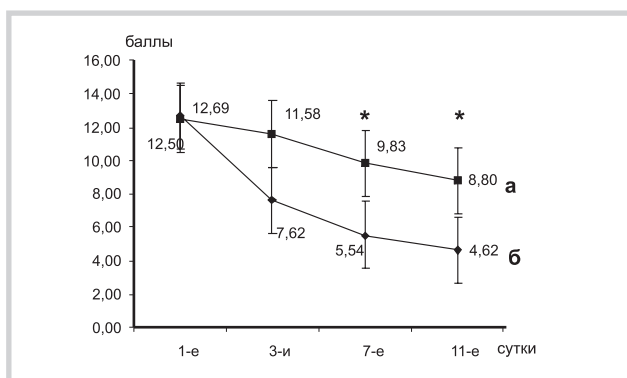


Рис. 2. Динамика клинического балла по шкале NIHSS у больных, поступивших в клинику в первые 6 ч от начала развития инсульта.

нию с группой больных, принимавших плацебо, достигая степени достоверности (9,1 и 5,6 баллов 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 ч с момента развития симптомов инсульта и получавших кортексин (8,8 и 4,62 баллов по сравнению с группой, получавшей плацебо, соответственно) (рис. 2). Достоверных раз-

личий по тяжести состояния пациентов двух групп, поступивших в более поздние сроки, выявлено не было. Эти данные убедительно демонстрируют, что нейропротекторное действие кортексина тем более выражено, чем раньше начата терапия.

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

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

Число больных с хорошим восстановлением увеличивалось в группе пациентов, получавших кортексин, значительно быстрее по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Опережающее восстановление функционального состояния появлялось с 1-х суток после инсульта, достоверное различие ($p < 0,05$) между группами наблюдалось с 3—7-х суток лечения.

При сравнении динамики функционального восстановления, оцениваемой по шкале Бартел, обращает 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 ч после инсульта и получавших кортексин, был выявлен достоверно больший балл по шкале Бартел по сравнению с группой больных, получавших плацебо (81,8 и 68,3 баллов соответственно, $p < 0,05$).

Оценивая зависимость функционального восстановления по шкале Рэнкина у больных, получавших кортексин, в зависимости от глубины

Таблица 2. Динамика восстановления больных по шкале Рэнкина

Сутки	Оценка по шкале Рэнкина	Группа, принимавшая кортексин (число пациентов)	Группа, принимавшая плацебо (число пациентов)
1-е	Хорошее (0—1)	1	1
	Умеренное и плохое (2—4)	31	29
3-и	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

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

ишемического повреждения, выявлено, что лучшее восстановление отмечалось при подкорковой локализации ишемического очага. Достоверно больший балл шкалы Рэнкина наблюдался с 3-х суток инсульта, достигая максимального различия по сравнению с группой больных с корковой локализацией ишемии к 11-суткам лечения (3,5 и 1,7 баллов соответственно, $p < 0,05$, рис. 3).

При анализе динамики клинических показателей по шкале NIHSS также отмечалось лучшее восстановление у группы больных, получавших кортексин, с подкорковой локализацией ишемического очага. Достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных с корковой локализацией очага ишемии наблюдались с 3-х суток от момента развития заболевания (рис. 4).

Далее был проведен сравнительный анализ динамики объема очага поражения мозга в группе больных, получавших кортексин, и контрольной. В качестве примера эффективности терапии кортексином приводим результаты МРТ пациента с острым ишемическим инфарктом в бассейне терминальных ветвей левой средней мозговой артерии (СМА) из группы контроля (рис.5). Верхний ряд изображений представлен аксиальными срезами в ИП FLAIR на 1-, 3- и 28-е сутки (А, Б и В соответственно). Нижний ряд изображений демонстрирует коронарные срезы Т2 ВИ того же пациента на 1-, 3- и 28-е сутки (Г, Д и Е соответственно). Отчетливо выявляется, насколько резко нарастает объем очага поражения к 3-м суткам (Б и Д). На 28-е сутки (В и Е) определяется формирование глиального рубца в зоне инфаркта, сопровождающегося утратой вещества мозга, которая проявляется 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 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. 6 представлены результаты МРТ пациента с острым ишемическим инфарктом в бассейне терминальных ветвей правой СМА из группы, получавшей кортексин. Верхний ряд изображений представлен аксиальными срезами в ИП FLAIR на 1-, 3- и 28-е сутки (А, Б и В соответственно). Нижний ряд изображений демонстрирует коронарные срезы Т2 ВИ того же пациента на 1-, 3- и 28-е сутки (Г, Д и Е соответственно). Заметно, что на фоне введения кортексина прирост объема очага поражения существенно меньше, чем на рис. 5, и составляет лишь 39,42% (с

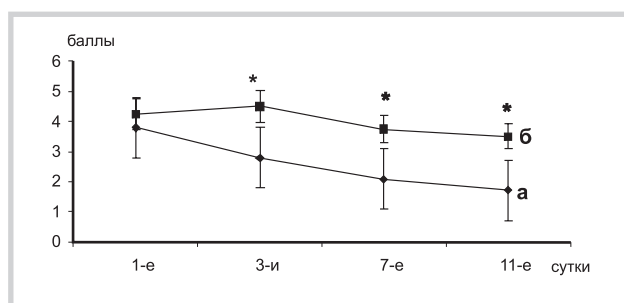


Рис. 3. Динамика функционального восстановления при лечении кортексином в зависимости от глубины ишемического повреждения (оценка по модифицированной шкале Рэнкина).

Здесь и на рис. 4: а — инсульт с корковой локализацией, б — с подкорковой. * — достоверность различий по сравнению с группой плацебо $p < 0,05$.

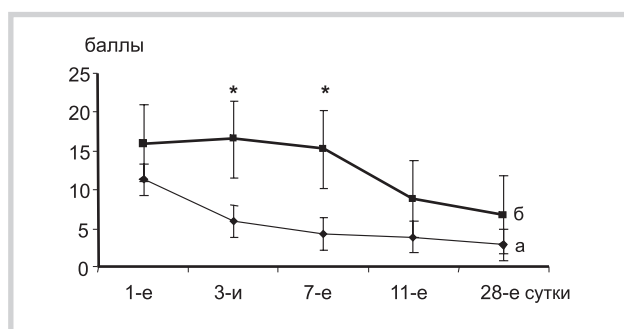


Рис. 4. Динамика неврологического статуса при применении кортексина (оценка по NIHSS) при инсультах с корковой и подкорковой локализацией очага.

61,9 до 86,3 см³). На 28-е сутки (В и Е) определяется формирование глиозной рубцовой трансформации в зоне перенесенного инфаркта. Можно отметить, что кистозная 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.

Данные исследования ЭЭГ свидетельствуют о благоприятном влиянии кортексина на биоэлектрическую активность головного мозга. При анализе энцефалограмм до и после первого введения препарата у 50% пациентов, получавших кортексин, выявлена тенденция к увеличению мощности α -ритма как в пораженном, так и в интактном полушарии (в группе, получавшей плацебо, подобная тенденция была зафиксирована только у 30% пациентов). Кроме того, в группе больных, получавших кортексин, также наблюдалась тенденция к уменьшению переднезаднего коэффициента мощности α -ритма (мощность α -ритма в передних отделах/мощность α -ритма в задних отделах), что говорит о положи-

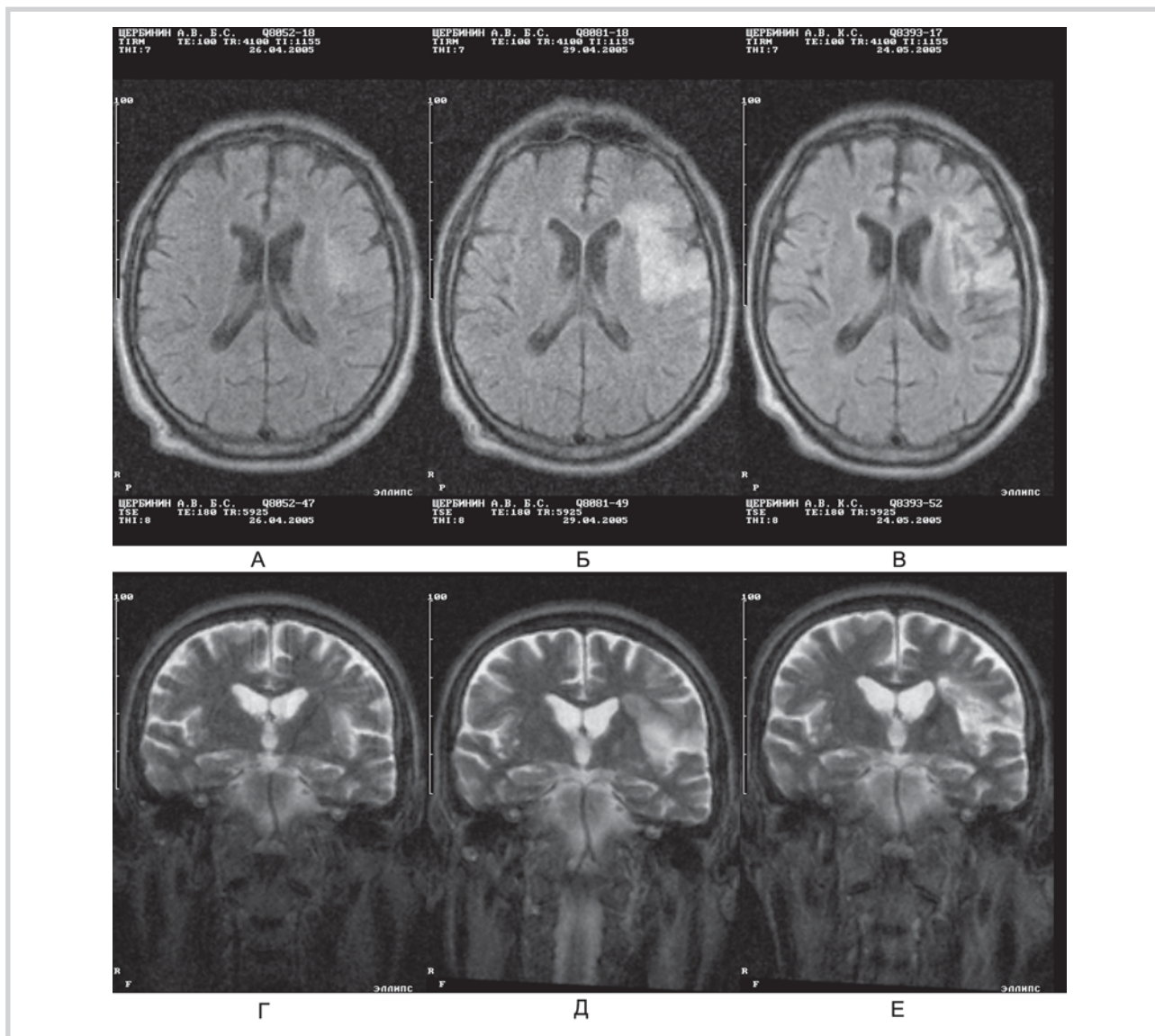


Рис. 5. Динамика изменения МРТ (T2-взвешенные изображения) у пациента из группы контроля.

тельном влиянии препарата на нормализацию α -ритма. В группе, получавшей плацебо, какой-либо динамики по данному показателю выявлено не было. Кроме того, на фоне терапии кортексином отмечалось снижение мощности σ - и θ -ритмов (59,38% пациентов), в то же время в группе, получавшей плацебо, подобные позитивные результаты наблюдались только у 23,3% пациентов. При этом различия являлись достоверными для пациентов, получавших препарат уже в первые 6 ч с момента развития инсульта (64 и 11% соответственно, $p < 0,05$), что еще раз подчеркивает зависимость эффекта кортексина от раннего начала терапии.

Исследование подтвердило безопасность кортексина. На фоне терапии кортексином не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов и

нежелательных явлений. Не отмечено влияния кортексина на основные жизненные показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела) и лабораторные показатели крови и мочи (содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, содержание глюкозы, креатинина и печеночных трансаминаз в крови). Контроль ЭЭГ в динамике подтверждал безопасность применения кортексина, в основной группе не было зарегистрировано ни одного случая появления эпилептиформной активности.

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение кортексина в остром периоде ишемического инсульта ведет к снижению смертности, способствует регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению кли-

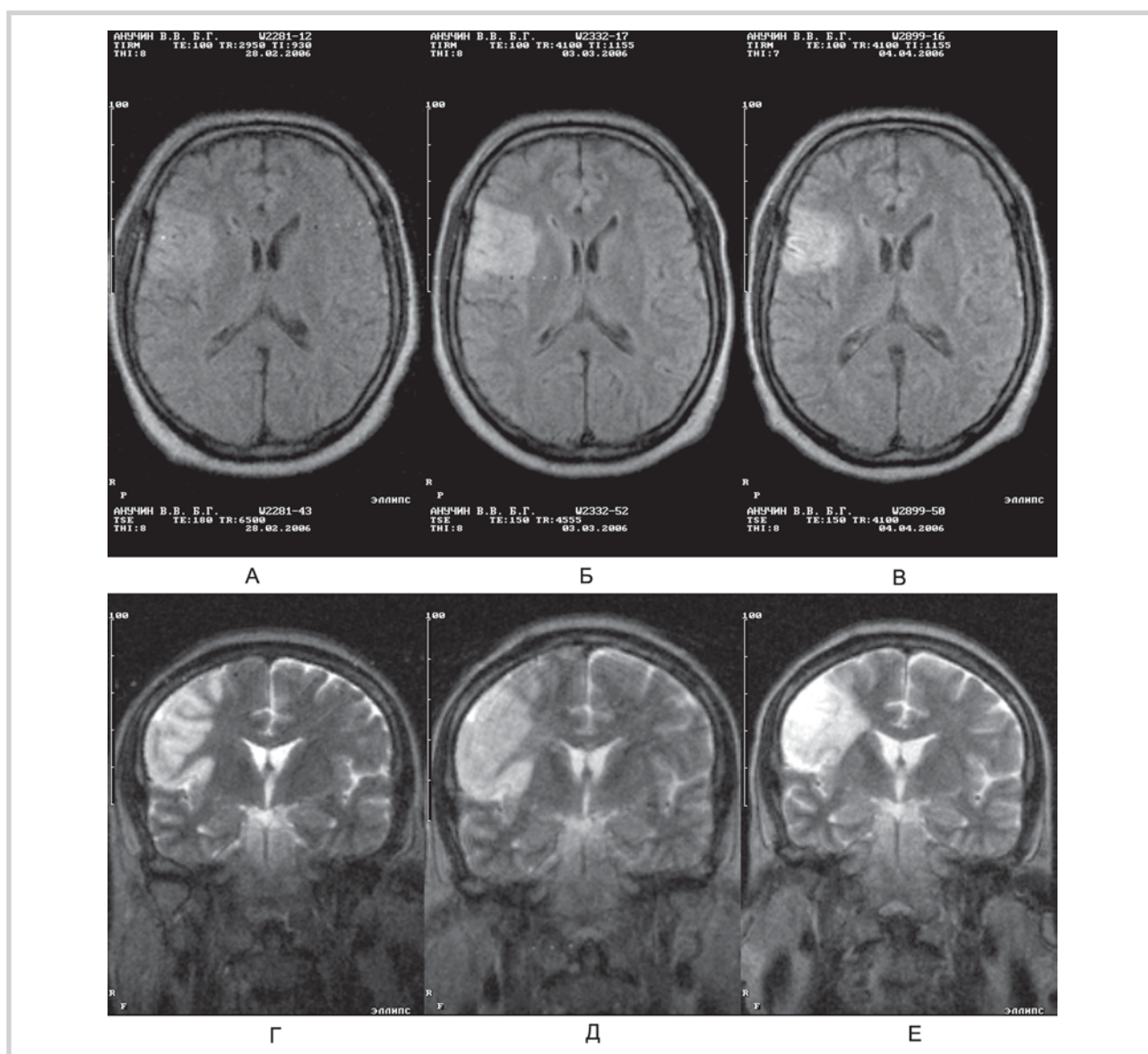


Рис. 6. Динамика изменения МРТ (T2-взвешенные изображения) пациента из группы кортексина.

нического состояния пациентов. В несколько меньшей степени кортексин влияет на их функциональную активность. Эффект кортексина зависит от времени начала терапии — чем раньше начато ле-

чение, тем сильнее выражен результат. Это создает предпосылки для использования кортексина в первые часы после инсульта в условиях скорой помощи и в отделениях нейрореанимации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001;327.
2. Авдюшенко С.А. Влияние цитомедина кортексина, обладающего антигипоксической активностью, на нейрональную активность. Российская научная конференция «Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы»: Материалы. Ст-Петербург: БИ 1994;3:227.
3. Герасимова М.М. Влияние кортексина на иммунологические показатели в остром периоде ишемического инсульта. Кортексин. TERRA MEDICA NOVA (приложение) 2003;1:13—14.
4. Скороходов А.П., Кобанцев Ю.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропиллом. Неврол вестн 2001;33:3—4:59—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;1:35—41.
6. Harald M. Scales and scores in neurology. Stuttgart—New York:Thieme 2004;448.