

Нейропротекция и восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте

А.П.Скороходов, А.А.Дудина, Е.А.Колесникова

ГБОУ ВПО Воронежская Государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко Минздрава России

Состояние вопроса

В структуре общей смертности в Российской Федерации острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают 2-е место после ишемической болезни сердца и составляют 21,4%, а инвалидизация после перенесенного инсульта достигает показателя 3,2 на 10 000 населения, занимая 1-е место среди всех причин стойкой утраты трудоспособности. Заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) неуклонно растет и составляет 2,5–3,0 случая на 1000 населения в год. В популяции лиц старше 50–55 лет частота мозговых инсультов увеличивается в 1,8–2,0 раза в каждом последующем десятилетии жизни [1]. Становится понятным интерес к проблемам фармакотерапии пациентов с ОНМК. В лечении острого периода ИИ широко используются реперфузия и нейропротекция [2]. Для нейропротекции при ИИ уже длительное время используется церебролизин [3, 4], а в последнее десятилетие активно стал применяться отечественный препарат – Кортексин® [5–8].

Цель исследования

Сравнительная оценка эффективности применения церебролизина и Кортексина в качестве нейропротекторов в терапии пациентов с ИИ в остром периоде (поступление в клинику в 1-е сутки от начала заболевания).

Материал и методы

Обследовано и пролечено 102 пациента (76 мужчин и 26 женщин), средний возраст больных, поступивших в нейрососудистое отделение Городской клинической

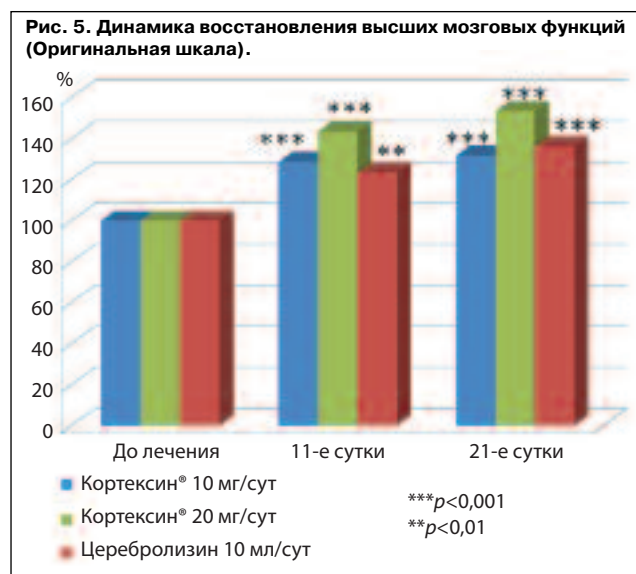
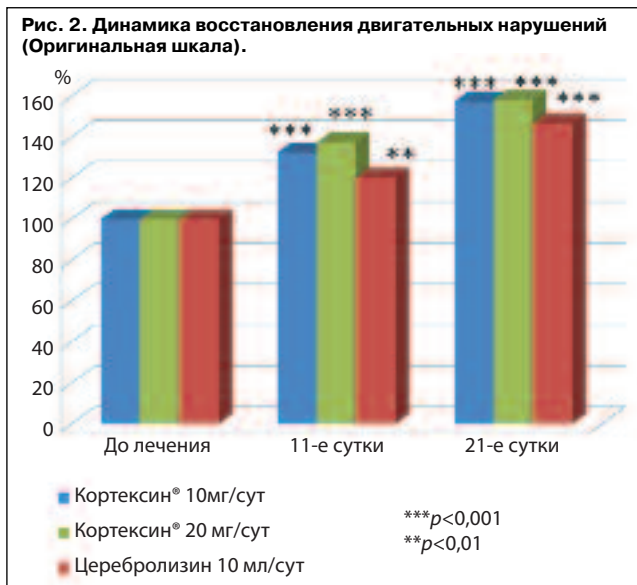
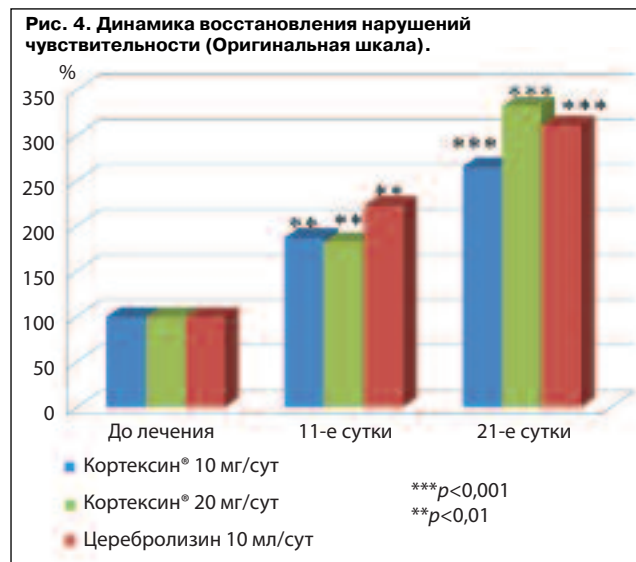
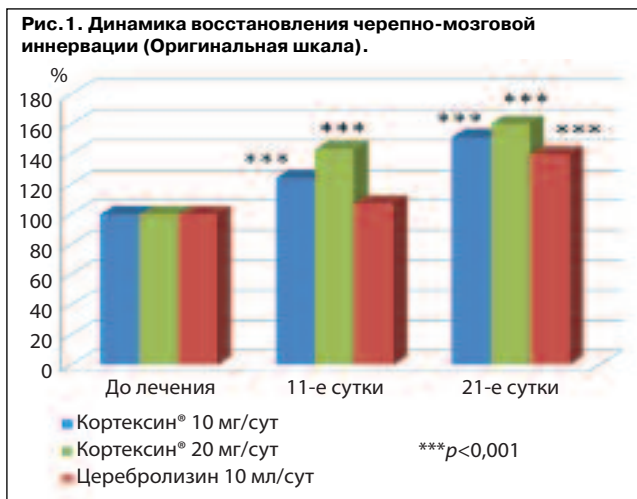
больницы скорой медицинской помощи №1 г. Воронежа с диагнозом «инфаркт мозга в каротидном бассейне», составляет $59,9 \pm 0,7$ года. Диагноз – первичный атеротромботический ИИ средней тяжести в каротидном бассейне – имел подтверждение клинически проведенной компьютерной томографией головного мозга, данными ультразвуковой доплерографии сосудов мозга. Клиническая симптоматика ИИ обусловлена размерами и локализацией очага инфаркта мозга. В исследование включены пациенты с ИИ средней тяжести по классификации Е.И.Гусева. У всех больных при поступлении в стационар отсутствовали нарушения сознания, эпилептические припадки, менингеальный симптомокомплекс, симптомы дислокации и вклинения головного мозга, а также нарушения жизненно важных функций (дыхание и сердечная деятельность). Учитывая полушарную локализацию инфаркта мозга у обследуемых больных, не наблюдалась стволовая симптоматика в виде бульбарных нарушений, альтернирующих синдромов, нистагма, мозжечковой атаксии. Ведущие клинические симптомы, выявленные при

Таблица 1. Распределение пациентов групп исследования по полу

Пол	Кортексин® 10 мг (n=35)		Кортексин® 20 мг (n=34)		Церебролизин (n=33)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Муж.	27	77,1	24	70,6	25	75,8
Жен.	8	22,9	10	29,4	8	24,2
Всего...	35	100	34	100	33	100

Таблица 2. Неврологические симптомы ИИ у пациентов разных групп при поступлении в стационар

Неврологические симптомы	Кортексин® 10 мг (n=35)		Кортексин® 20 мг (n=34)		Церебролизин 10мл (n=33)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкие глазодвигательные нарушения	3	9	3	9	7	21
Парез взора	3	9	3	9	3	9
Выраженный центральный парез VII и XII пар ЧМН	34	97	32	94	33	100
Кортиконуклеарная недостаточность VII и XII пар ЧМН	1	3	2	6	0	0
Гемиплегия	2	6	0	0	3	9
Выраженный гемипарез	15	42,5	14	41	15	45,5
Умеренный гемипарез	15	42,5	16	47	13	39,5
Легкий гемипарез	3	9	3	9	2	6
Пирамидная недостаточность	0	0	1	3	0	0
Мышечная гипотония	11	31	7	20,5	10	30,3
Меняющийся тонус	7	20	8	24	10	30,3
Мышечная спастичность	9	26	10	29,5	9	27,3
Умеренная асимметрия тонуса	8	23	9	26	4	12,1
Гемигипалгезия	24	69	22	65	27	82
Частичная гипестезия	6	17	6	18	3	9
Грубая сенсомоторная афазия	5	14	3	9	5	15
Умеренно выраженная сенсорная или моторная афазия	8	23	13	38	8	24
Элементы сенсомоторной афазии, парафазии	6	17	5	15	8	24



фицита при лечении церебролизином ниже, чем при лечении Кортексином в исследуемых дозах. При этом лучший эффект наблюдается на фоне лечения Кортексином в дозе 20 (10+10) мг/сут.

Динамика среднего суммарного балла (в процентном отношении к исходным цифрам) для отдельных неврологических функций при разных программах лечения представлена графически на рис. 1–5 (Оригинальная шкала) и на рис. 6–9 (NIHSS).

При сравнении эффективности влияния Кортексина в дозе 10 мг/сут и церебролизина в дозе 10 мл/сут (тест

Манна–Уитни) по данным Оригинальной шкалы выявлено, что Кортексин® лучше влияет на восстановление функций черепно-мозговой иннервации ($p < 0,01$), силы в конечностях ($p < 0,05$) уже на 11-е сутки и восстановление мышечного тонуса ($p < 0,01$) к 21-м суткам. Что касается восстановления чувствительности и

Рис. 7. Динамика восстановления двигательных нарушений по шкале NIHSS.

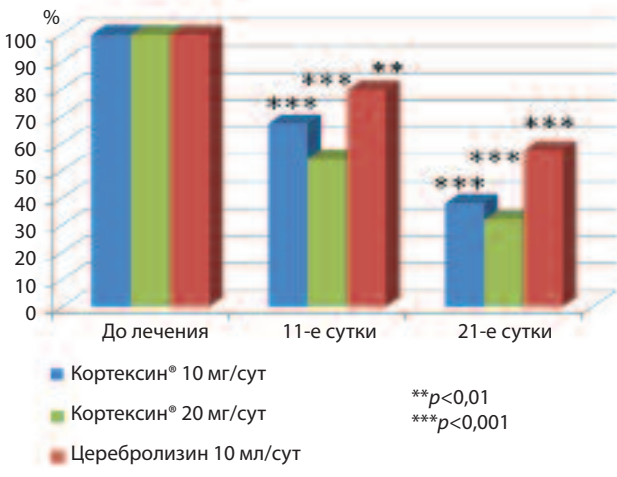


Рис. 8. Динамика восстановления нарушений чувствительности по шкале NIHSS.

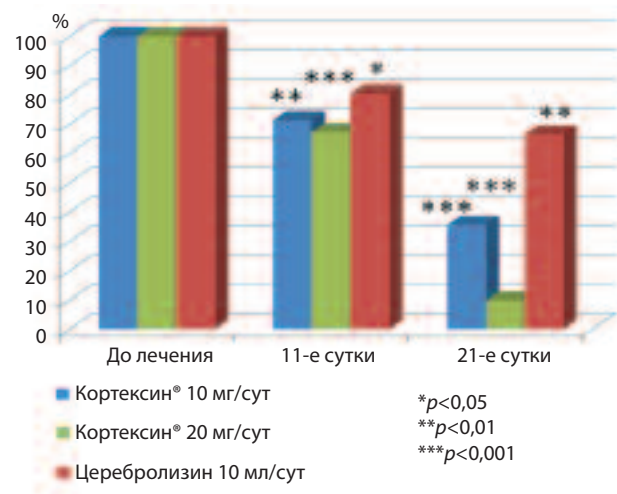
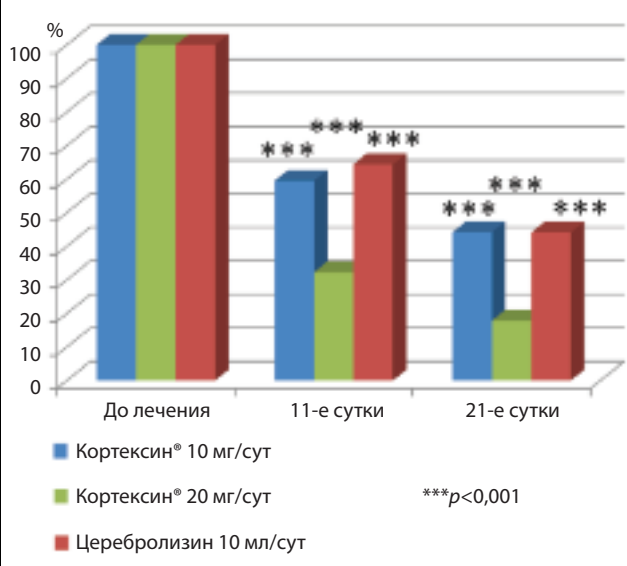


Рис. 9. Динамика восстановления речи – шкала NIHSS.



речи, то в отношении этих нарушений у Кортексина в дозе 10 мг/сут нет преимуществ перед церебролизин. Эти результаты подтверждаются при анализе отдельных показателей NIHSS: значимые различия ($p < 0,05$) имеются по динамике иннервации лицевой мускулатуры и восстановления силы в нижней конечности (11-е сутки) и между такими функциями как сила в верхней и нижней конечности (на 21-е сутки).

При сравнении динамики восстановления неврологических функций по Оригинальной шкале у пациентов, получавших Кортексин® по 20 (10+10) мг/сут и церебролизин по 10 мл/сут выявлен лучший эффект Кортексина. Так, к 11-м суткам наблюдались восстановление функций ЧМН ($p < 0,001$), силы в конечностях ($p < 0,001$) и мышечного тонуса ($p < 0,05$), а к 21-м суткам выявлена разница между всеми анализируемыми неврологическими функциями ($p < 0,01$), кроме речевых нарушений. По показателям NIHSS наблюдается луч-

шее восстановление иннервации лица ($p < 0,001$), силы в верхней ($p < 0,001$) и нижней ($p < 0,01$) конечности и чувствительных нарушений ($p < 0,01$) при применении Кортексина.

Анализируя динамику нарушений в группах, получавших разные дозы Кортексина (Оригинальная шкала), существенные отличия выявлены между восстановлением черепно-мозговой иннервации ($p < 0,01$) на 11-е сутки и восстановлением чувствительности ($p < 0,05$) на 21-е сутки. При анализе по NIHSS существенные различия выявлены между восстановлением иннервации лицевой мускулатуры, восстановлением силы в руке ($p < 0,05$) на 11-е сутки и показателей чувствительной сферы ($p < 0,05$) на 21-е сутки. Восстановление этих неврологических функций происходит более эффективно при назначении Кортексина в дозе 20 (10+10) мг/сут. Степень восстановления остальных неврологических функций у пациентов этих групп приблизительно одинакова, что следует учитывать при подборе индивидуальной дозы для пациента.

Степень зависимости от посторонней помощи определялась по шкале Бартел. Соотношение числа больных с разной степенью зависимости от окружающих при поступлении в стационар на 11 и 21-е сутки представлено на рис. 10.

При поступлении в стационар у 91% пациентов в каждой группе установлена явная зависимость от посторонней помощи. В ходе лечения в группе, получавшей Кортексин® по 10мг/сут, у 9% больных выявлена умеренная зависимость. В группах пациентов, получавших Кортексин® по 20 (10+10) мг/сут и церебролизин по 10мл/сут, у 6% больных выявлена умеренная зависимость, а у 3% – полная зависимость от окружающих.

К 11-м суткам выраженная зависимость преобладает у пациентов, пролеченных церебролизин, а умеренная – при лечении Кортексином по 10 мг/сут. Больных

Рис. 10. Число больных (%) с разной степенью зависимости от окружающих при разных программах лечения ИИ.

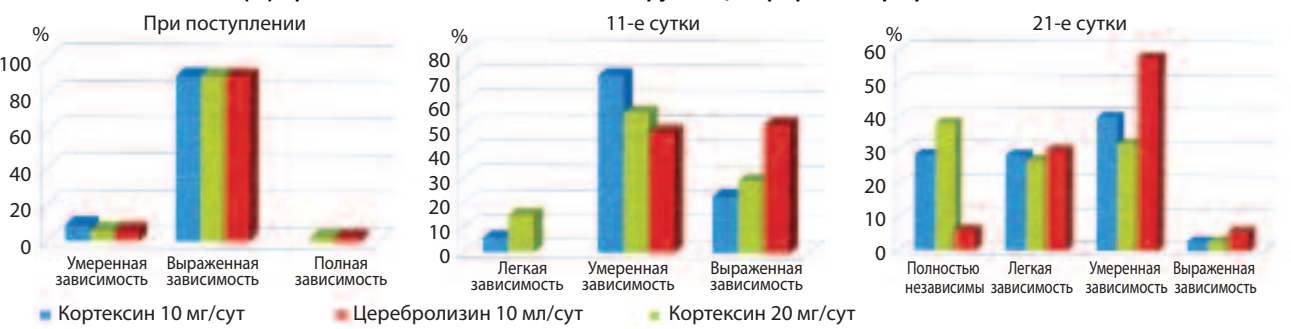


Таблица 4. Динамика показателей уровня социальной адаптации и бытовой активности у пациентов с ИИ (шкала Бартел, баллы, M+m)

Сроки	Кортексин® 10 мг (n=35)	Кортексин® 20 мг (n=34)	Церебролизин 10 мл (n=33)
До лечения	46±1,7	47±1,8	43±1,8
11-е сутки	70±2,5*##	71±2,5*##	60±2,5*
21-е сутки	90±1,8*#	91±2,2*#	85±2,2*

* $p < 0,001$ (по отношению к 1-м суткам); # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (по отношению к группе сравнения).

с легкой зависимостью больше в группе, получавшей Кортексин® по 20 (10+10) мг/сут. В группе больных, получавших церебролизин, – пациенты с легкой зависимостью отсутствуют.

К 21-м суткам в группах, получавших Кортексин® в исследуемых дозах, число больных с умеренной, легкой зависимостью отличается незначительно. В группе пациентов, пролеченных Кортексином в дозе 20 мг/сут, преобладают больные, полностью независимые от окружающих. В группе пациентов, получавших церебролизин по 10 мл/сут, больных, полностью независимых от окружающих, меньше всего. В этой группе преобладают больные с умеренной степенью зависимости от окружающих. Представленные данные позволяют считать, что применение Кортексина, особенно в дозе 20 (10+10) мг/сут, при лечении ИИ в большей степени способствует улучшению социальной адаптации больных, чем при использовании церебролизина.

Динамика суммарного балла по шкале Бартел у пациентов с ИИ средней тяжести при разных режимах лечения отражена в табл. 4.

Уровень бытовой активности у больных в 3 группах при поступлении в стационар был примерно одинаковым ($p > 0,05$). В процессе лечения он становился выше, и к 21-м суткам показатели социальной адаптации значительно возросли. Полученные данные свидетельствуют о лучшей социальной адаптации у больных, пролеченных Кортексином.

Об эффективности Кортексина в дозе 20 (10+10) мг/сут впервые сообщено в 2007 г. – многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения Кортексина в остром периоде полушарного ИИ [7]. Методом простой рандомизации больные были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы (32 человека) получали препарат КортексинR в дозе 20 мг (10+10 мг) в сутки внутримышечно в течение 10 сут с первых 6 ч от момента появления симптомов инсульта. Пациентам контрольной группы (30 человек) проводили базисную терапию и вводили плацебо в дозе 20 (10+10) мг внутримышечно в течение 10 дней. Исследование показало, что применение Кортексина в остром периоде ИИ ведет к снижению смертности, способствует регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению клинического состояния пациентов.

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ЭСКОРТ, в которое были включены 272 пациента с полушарным ИИ, также оказались успешными.

Больным назначали Кортексин® (n=136) в дозе 20 (10+10) мг в день внутримышечно 2 курсами в течение 10 дней каждый с перерывами между ними в 10 дней, либо Кортексин® на 1-м курсе и плацебо во время 2-го (n=72), либо вводили внутримышечно плацебо 2 курсами (n=64). Доказаны безопасность повторного курса Кортексина, а также достоверное улучшение степени функционального восстановления через 2 мес в группе больных, которые получали Кортексин® в течение 2 курсов по сравнению с плацебо и группой, получавших Кортексин® в течение 1 курса [8].

Таким образом, проведенные исследования по изучению эффективности нейропротекторов у больных с полушарным ИИ подтверждают представленные данные об эффективности Кортексина в дозе 20 (10+10) мг/сут в остром периоде ИИ.

Выводы

1. Включение в программу лечения церебролизина в дозе 10 мл/сут в целом оказывает положительное действие на нарушенные функции в остром периоде ИИ средней тяжести, повышает уровень социальной адаптации и бытовой активности пациентов.

2. Применение Кортексина в дозе 10 мг/сут в рамках стандартной терапии уменьшает выраженность нарушений черепно-мозговой иннервации, снижает силы в конечностях, изменения мышечного тонуса и чувствительных расстройств, сопровождается более высоким уровнем социальной адаптации и бытовой активности.

3. Использование Кортексина в дозе 20 (10+10) мг/сут в составе комплексной терапии ИИ приводит к выраженному регрессу всех неврологических симптомов, при этом наблюдаются быстрое восстановление нарушенных функций, более высокий уровень социальной адаптации и бытовой активности больных, чем при использовании церебролизина.

Литература

1. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. *Неврология и психиатрия. Инсульт. (Прил.)* 2003; 9: 3–5.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001; с. 328.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. *Cons. med. Неврология (Спец. вып.)*. 2003; с. 18–25.
4. Акрас А. Церебролизин: общие сведения. В кн.: *Третий международный симпозиум по церебролизину*. М., 1991; с. 5.
5. Скороходов А.П., Кобанцев Ю.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропилом. *Неотложные состояния в неврологии. Труды Всероссийского совещания неврологов России. Орел–М., 2002; с. 312–6.*
6. Скороходов А.П., Дудина А.А., Колесникова Е.А. и др. *Современные подходы к терапии острейшего периода ишемического инсульта. Вестн. Российской военно-медицинской академии.* 2005; 2 (14): 30–4.
7. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. *Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения.* СПб: Наука, 2007; с. 7–16.
8. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н. и др. *Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. Вестн. Российской военно-медицинской академии.* 2012; 1 (37): 238–44.
9. Белова А.Н., Щетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор, 2002; с. 205–24.