

# СОВРЕМЕННАЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ И ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПАХ

*Л. Б. Новикова*

*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

## **Состояние вопроса**

Проблема ранней диагностики и лечения мозговых инсультов — одна из важнейших в современной медицине. Значительный рост заболеваемости ишемическим инсультом (ИИ), особенно, у лиц трудоспособного возраста, ведущий к потере трудоспособности и нередко к летальному исходу — определяет актуальность поиска новых, современных методов лечения [1, 7].

Патогенетический подход к лечению острого церебрального инсульта стал возможен благодаря исследованиям последних лет [2, 7]. Среди известных методов лечения особое внимание уделяется восстановлению перфузии в очаге ишемии мозга (ранняя реканализация и реперфузия) и нейропротекции. При использовании медикаментозной терапии важно учитывать задачи первичной и вторичной нейропротекции. Известно, что первичная нейропротекция, проводимая с первых минут инсульта, прерывает быстрые механизмы некротической смерти и направлена на блокаду глутамат-кальциевого каскада. Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов смерти мозга (оксидантный стресс, апоптоз, дисбаланс цитоклинов, иммунотрофические нарушения).

В этой связи был выбран отечественный препарат пептидной структуры кортексин, обладающий рядом эффективных фармакологических свойств: он блокирует избыток глутамата и снижает уровень апоптоза нейронов в зоне пенумбры, восстанавливает синтез АТФ, снижает аутоиммунные реакции в ответ на внутриклеточный инфлюкс кальция и глутамата, что позволяет рассматривать данный препарат в качестве патогенетически обоснованного адресного лечебного средства при терапии острого инсульта [4, 5, 6].

Цель исследования — клиническое изучение эффективности и переносимости отечественного препарата кортексин при лечении острого церебрального инсульта на догоспитальном и госпитальном этапах.

## **Материалы и методы**

Исследование проведено в нейрососудистом отделении больницы скорой медицинской помощи г. Уфы, являющимся головным региональным сосудистым центром Республики Башкирия. Дизайн исследования включал два этапа.

Первый этап: применение кортексина врачом «Скорой помощи» больному с ИИ на догоспитальном этапе (у постели больного, на производстве, на улице и т.п.). Препарат применялся в дозе 10 мг внутримышечно (растворитель — физраствор, вода для инъекций, прокаин /новокаин). Отбор пациентов проводился врачами скорой помощи по следующим критериям.

Критериями включения: наличие подтверждённого диагноза ИИ; время от начала заболевания до поступления больного в стационар не должно превышать 24 часа (желательно в первые 3—6 часов); возраст больного — не старше 75 лет.

Противопоказаниями к назначению препарата являлись: эпилептический припадок в начале заболевания; беременность; индивидуальная непереносимость препарата; злокачественные новообразования, а также — тяжёлая почечная и печёночная недостаточность.

Второй этап: при поступлении в клинику БСМП, после постановки диагноза ИИ в соответствии с критериями включения/не включения, больные распределялись и рандомизировались по группам. Первая группа — 30 чел., где больные получали нейропротекцию кортексином и стандартное лечение (полностью исключалось применение других нейропротекторных препаратов). Вторая группа (сравнения) — 30 чел., получали стандартизованное лечение для терапии сосудистых заболеваний, но без любых нейропротекторов. Больные в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, периоду заболевания, тяжести состояния. С первого дня пребывания в клинике, всем больным первой группы продолжалась, начатая на догоспитальном этапе, нейропротекторная терапия кортексином по 10 мг., внутримышечно, дважды (в утреннее и дневное время) в течение 10-ти дней.

Для определения эффективности терапии применялись стандартные методики и критерии оценки неврологического и клинического статуса больных, шкалы — Глазго, Орагозо, Международная шкала инсульта. Неврологическая симптоматика клинически оценивалась в баллах до- и после лечения в динамике (при поступлении, через 10 дней и при выписке, на 20—21 день госпитализации). Средняя сумма баллов до лечения была приблизительно одинаковой в обеих группах исследования. Всем больным проводилась КТ, при необходимости МРТ, а у 73,3% больных — исследование УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи, выполнялась также и ЭЭГ головного мозга. Пациентам обеих групп проведены лабораторные методы исследования, включающие общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, электрокардиографию.

### **Результаты исследования**

Под наблюдением находилось 60 больных в остром периоде ИИ. Терапию кортексином получали 30 чел. основной группы. Как указывалось выше в группе сравнения (30 чел.)- терапия проводилась без применения нейропротекторных препаратов.

Среди больных 24 чел. (40%) составили женщины и 36чел. (60%) – мужчины. Средний возраст –  $64,76 \pm 6,83$  года. По социальному статусу 63,3% – составили пенсионеры и инвалиды, 36,7% – работающее население. Большинство больных (96,3%) госпитализированы в первые сутки заболевания, причём 50% больных были доставлены в первые 3–6 часов от начала заболевания и лишь 3,7% – поступали в клинику более чем через сутки от начала инсульта.

У большинства больных (73,4%) ИИ развился в каротидной системе: 46,6% (28 чел.) в правом каротидном бассейне, а 26,6% (16чел.) в левом каротидном бассейне, у 26,6% – в вертебробазиллярном бассейне. Повторный инсульт выявлен у 20% больных (12 чел.), из них 6 чел. – мужчины и 3 – женщины. Мужчины в 2 раза чаще поступали с повторным инсультом, что может указывать на существующую недостаточную вторичную профилактику, особенно, у лиц мужского пола.

По патогенетическим подтипам ИИ, больные распределялись: 80,0% (48 чел.) – атеротромботический подтип, 6,6% – гемодинамический подтип ИИ, 8,3% – лакунарный, 3,3% – кардиоэмболический подтип ИИ и 1,7% – по типу гемореологической микроокклюзии.

Среди факторов риска на первом месте отмечен атеросклероз – 100% (данные липидограмм и УЗДС), 98,3% – гипертоническая болезнь. С одинаковой частотой (96,7%) – стресс, гиподинамия, заболевания сердца и сосудов; 93,3% – злоупотребление жирной и углеводной пищи; у 90% больных установлено влияние наследственного фактора, 76,6% – страдают ожирением, 26,7% – курят и 10% употребляют алкоголь выше установленных «норм».

При поступлении выраженность неврологической картины у больных, принимавших традиционную терапию и группы, где больные ещё на догоспитальном этапе получали инъекции препарата кортексин была практически однородной.

Через 10 дней в группе пациентов, где применялся кортексин на догоспитальном этапе, наблюдается чёткий регресс клинических симптомов по сравнению с группой сравнения. При выписке у них отмечается явный регресс общемозговых патологических симптомов почти в 1,5 раза, уменьшение выраженности или регресс речевых нарушений отмечен на 30% больше, чем в группе сравнения, а также явное улучшение двигательных функций и общего состояния больных (табл.1).

Таблица 1

Динамика неврологических симптомов до- и после курса лечения больных (ед/%)

Симптомы Заболевания	При поступлении		Через 10 дней		При выписке	
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
<b>Нарушение сознания:</b>						
Оглушение	14 (46,6%)	16 (53,3%)	2 (6,6%)	3 (10%)	0	2 (6,6%)
Сопор	4 (13,3%)	2 (6,6%)	0	1 (3,3%)	0	0
<b>Общемозговые симптомы:</b>						
Головная боль	17 (56,6%)	16 (53,3%)	2 (6,6%)	6 (20%)	1 (3,3%)	4 (13,3%)
Несистемное головокружение	10 (33,3%)	12 (40%)	2 (6,6%)	5 (16,7%)	0	1 (3,3%)
Рвота	9 (30%)	12 (40%)	0	0	0	0
Менингеальный синдром	5 (16,7%)	4 (13,3%)	0	1 (3,3%)	0	0
<b>Очаговые неврологические симптомы:</b>						
Глазодвигательные нарушения	28 (93,3%)	23 (76,6%)	13 (43,3%)	20 (66,6%)	10 (33,3%)	17 (56,6%)
Нистагм	12 (40%)	10 (33,3%)	5 (16,7%)	8 (26,6%)	5 (16,7%)	8 (26,6%)
Центральный парез VII, XII пар ЧМН	27 (90%)	29 (96,6%)	25 (83,3%)	26 (86,6%)	20 (66,6%)	26 (86,6%)
Бульбарный паралич	5 (16,7%)	6 (20%)	5 (16,7%)	6 (20%)	5 (16,7%)	6 (20%)
Псевдобульбарный синдром	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	0
Неравномерный гемипарез	9 (30%)	7 (23,3%)	8 (26,6%)	7 (23,3%)	6 (20%)	7 (23,3%)
Равномерный гемипарез	18 (60%)	21 (70%)	14 (46,6%)	19 (63,3%)	15 (50%)	19 (63,3%)
Монопарез	3 (10%)	1 (3,3%)	3 (10%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Гемиплегия	2 (6,6%)	5 (16,7%)	2 (6,6%)	5 (16,7%)	2 (6,6%)	5 (16,7%)
Пирамидная недостаточность	12 (40%)	6 (20%)	9 (30%)	6 (20%)	9 (30%)	6 (20%)
Гемигипестезия	27(90%)	25(83,3%)	18 (60%)	20 (66,6%)	10 (33,3%)	15 (50%)
Афазия	23 (76,6%)	26 (86,6%)	19 (63,3%)	22 (73,3%)	13 (43,3%)	20 (66,6%)
Координаторные нарушения	29 (96,6%)	28(93,3%)	25 (83,3%)	27 (90%)	15 (50%)	20 (66,6%)
Дизартрия	21 (70%)	17(56,6%)	11 (36,6%)	15 (50%)	7 (23,3%)	13 (43,3%)

Средние показатели Международной шкалы инсульта до лечения составили  $17,7 \pm 4,8$  ед., что свидетельствует о выраженном неврологическом дефиците. После курса лечения кортексином на 10-й день —  $10,13 \pm 4,03$  ед., что указывает на уменьшение выраженности неврологического дефицита до среднего уровня и даже о его регрессе. В группе сравнения этот показатель после лечения составил  $13,98 \pm 4,8$  ед. ( $p < 0,01$ ). Корреляция 0,48 между показателями при поступлении и после курса лечения указывает на выраженную зависимость

регресса неврологического дефицита от проведённого курса терапии кортексином. При поступлении суммарный клинический балл составил по шкале Оргазо  $47,66 \pm 20,45$  ед., а после курса лечения на 10-й день он был  $74,5 \pm 16,6$  ед., что свидетельствует о выраженном регрессе неврологического дефицита после проведённого лечения и улучшении состояния пациентов по сравнению с группой сравнения (до лечения –  $48,2 \pm 20,8$  ед, после –  $56,66 \pm 17,5$  ед, при  $p < 0,01$ ).

Важно отметить выявленный гипотензивный эффект от применения кортексина. Рассматривая артериальное давление (АД) в динамике у лиц, пролеченных кортексином, и группы сравнения, установлено, что в группе сравнения АД стабилизируется намного хуже (умеренная гипертензия), чем в группе, где больные получили курс низкодозированной нейропротекции препаратом кортексин, у этих больных отмечается нормализация показателей АД (табл. 2).

Таблица 2

Показатели артериального давления крови в динамике (мм. рт. ст)

АД	При поступлении		Через 10 дней		При выписке	
	I	II	I	II	I	II
Средние значения диастолического АД	$181,83 \pm 31,6$	$178,31 \pm 29,7$	$132,6 \pm 22,3$	$140,7 \pm 21,6$	$128,33 \pm 11,6$	$132,3 \pm 13,6$
Средние значения систолического АД	$103 \pm 12,6$	$104,35 \pm 11,7$	$99,6 \pm 10,3$	$101,12 \pm 10,3$	$90,45 \pm 9,75$	$96,55 \pm 10,33$

Для контроля эффективности медикаментозного лечения, в группе, где больные получали курс низкодозированной нейропротекции препаратом кортексин, выполнены компьютерная томография с исследованием гемодинамических параметров поражённой зоны (cerebral blood flow – CBF, cerebral blood volum – CBV, mean transit time – MTT) и аналогичного участка мозга противоположного полушария методами перфузионной компьютерной томографии, а также магнитно-резонансная томография с применением диффузионно-взвешенных и перфузионно-взвешенных изображений на I, V и XV сутки заболевания [3].

В результате проведённых исследований выявлено достоверное уменьшение размеров очага гипоперфузии за исследуемый период времени, увеличение параметров церебрального кровотока и количества крови, содержащейся на единицу ткани в мелких и крупных сосудах в очаге ишемического инсульта и в аналогичном участке противоположного полушария, а также уменьшение среднего времени прохождения крови в зоне гипоперфузии, что свидетельствовало об улучшении (рециркуляции) мозгового кровотока (рис.1, 2).

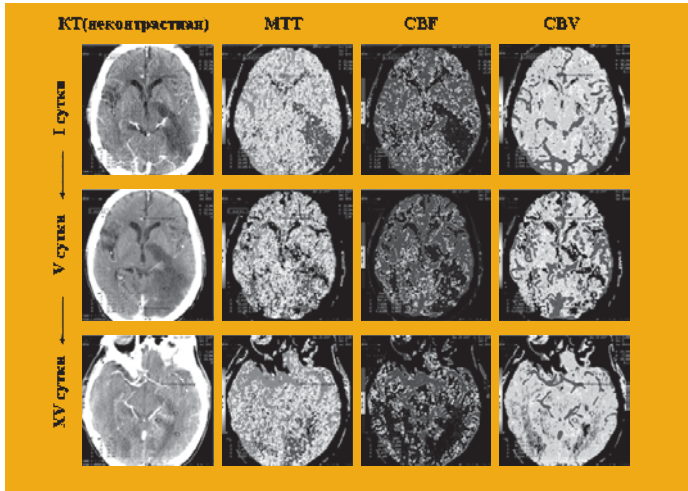


Рис. 1. Перфузионная КТ в контроле эффективности медикаментозного лечения кортексином

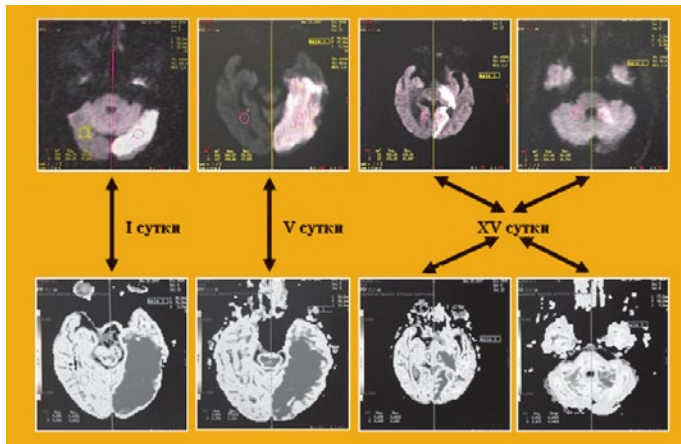


Рис. 2. Диффузионно-взвешенная МРТ в контроле эффективности медикаментозного лечения кортексином

## Выводы

Проведённое исследование показало, что раннее применение кортексина начиная с догоспитального этапа — позволяет уменьшить выраженность неврологического дефицита, в первую очередь, двигательных, речевых, когнитивных и чувствительных нарушений.

Применение препарата кортексин также потенцирует эффективность базовой терапии ишемического инсульта, в том числе гипотензивных препаратов.

Под влиянием лечения с кортексином выявилась положительная динамика у 96,6% больных в остром периоде ишемического инсульта, что свидетельствует о высокой эффективности препарата.

Наряду с отмеченной эффективностью и реабилитационным потенциалом кортексин обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

### Список литературы

1. *Гусев Е.И.* Проблема инсульта в России // Журн. неврол. и психиат. (Инсульт). — 2003 — №9. — С. 3–5.
2. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. *Новикова Л.Б. Сайфуллина Э.И. Скоромец А.А.* Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения. Атлас исследований. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2012.- 152 с.
4. *Скоромец А.А., Дьяконов М.М.* / И.П.Павлов, Мозг... и кортексин // Вестн. Росс. Воен.-мед. академии-2004.—№ 2 (12). — С. 29–30.
5. *Скоромец А.А., Дьяконов М.М.* (ред.) Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник статей. / СПб: «Наука», 2007. — 200 с.
6. *Скорыходов А.П., Кобанцев Ю.А.* Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропиллом./ Неврологический вестник. Казань: Медицина, 2001.-Т. 33. В. 3–4. — С. 59–60.
7. *Суслина З.А.* Очерки ангионеврологии. Москва: Изд. «Атмосфера», 2005. — 368 с.