

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ – НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ

*А. П. Скороходов, А. А. Дудина, Е.А. Колесникова
Воронежская Государственная медицинская академия им.Н.Н. Бурденко
Минздрава России*

Состояние вопроса

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место в структуре смертности после ишемической болезни сердца и составляют 21,4%, а инвалидизация после ОНМК достигает 3,2 на 10 тыс. населения, занимая первое место среди всех причин стойкой утраты трудоспособности. Заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) неуклонно растёт – 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]. В этой связи, становятся актуальными проблемы фармакотерапии больных с ОНМК. В лечении ОНМК широко используется реперфузия и нейропротекция [2]. Для нейропротекции при ИИ уже длительное время применяется церебролизин [3,4], а в последнее десятилетие – широко используется отечественный низкодозированный препарат – кортексин [5–8].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности применения церебролизина и кортексина в качестве нейропротекторов в терапии больных с ИИ в остром периоде (в первые сутки от начала заболевания).

Материал и методы

Среди поступивших в нейрососудистое отделение ГКБСМП №1 г. Воронежа с диагнозом «Инфаркт мозга в каротидном бассейне» обследовано и пролечено 102 больных (76 мужчин и 26 женщин) средний возраст $59,9 \pm 0,7$ лет. Уточнённый диагноз – первичный атеротромботический ишемический инсульт средней тяжести в каротидном бассейне, подтверждён клинически, методами визуализации КТ и УЗДГ 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, эпилептички, менингеальный симптомокомплекс, симптомы дислокации и вклинения головного мозга, а также нарушения жизненно важных функций (дыхания и сердечной деятельности). Учитывая полушарную локализацию инфаркта мозга у обследуемых больных, не наблюдалась стволовая симптоматика в виде бульбарных нарушений, альтернирующих синдромов, нистагма, мозжечковой атаксии.

Ведущими клиническими симптомами, выявленными при исследовании, являлись двигательные и чувствительные расстройства, нарушения со стороны сферы черепно-мозговых нервов (ЧМН) и нарушения высших мозговых функций.

Общемозговая симптоматика представлена симптомами – головная боль 73,5%, головокружение несистемного характера у 34% и тошнота у 12% больных.

Путём простой открытой рандомизации с использованием рандомизационной таблицы пациенты распределены на 3 группы. Первая группа 35 чел., средний возраст $59,8 \pm 1,2$ лет, получали инъекции кортексина 10 мг в/м 1 раз в сутки утром (8.00). Вторая группа 34 чел., средний возраст $60,3 \pm 1,1$ лет, этим пациентам вводили кортексин по 10 мг в/м дважды в сутки утром и вечером (в 8.00 и 20.00). Третья группа, 33 чел., средний возраст $59,5 \pm 1,1$ лет, которым вводили препарат сравнения церебролизин по 10 мл в/в 1 раз в сутки утром (8.00). Пациенты всех групп получали унифицированную базисную терапию, включающую дезагреганты, антикоагулянты, гипотензивные и сосудистые препараты, осмотические диуретики. Обследованные пациенты сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям и локализации очага инсульта (табл. 1, 2).

Таблица 1

Распределение пациентов групп исследования

Пол	Кортексин 10 мг (n=35)		Кортексин 20 [10+10 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 при госпитализации

Неврологические симптомы	Кортексин 10 мг (n=35)		Кортексин 10+10 мг (n=34)		Церебролизин 10мл (n=33)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лёгкие глазоводительные 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
Кортико-нуклеарная 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

продолжение табл. 2

Неврологические симптомы	Кортексин 10 мг (n=35)		Кортексин 10+10 мг (n=34)		Церебролизин 10мл (n=33)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Умеренный гемипарез	15	42,5	16	47	13	39,5
Лёгкий 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 сенсо-моторная афазия	5	14	3	9	5	15
Умеренно выраженная сенсорная или моторная афазия	8	23	13	38	8	24
Элементы сенсо-моторной афазии, парафазии	6	17	5	15	8	24

Для объективизации выраженности неврологических нарушений у больных, а также для стандартизации обработки клинического материала и проведения статистического анализа, оценка неврологического статуса проводилась в баллах по Оригинальной шкале (Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, 1991) и по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS, Brott T., Adams H.P., 1989). Степень функционального восстановления, уровень социальной адаптации и бытовой активности оценивался по шкале Бартел (Machoney F., Barthel D., 1965) [9]. Оценка эффективности терапии проводилась в 1-е сутки, после окончания введения препаратов (11-е сутки) и на 21 сутки. Статистическая обработка – вычислялись выборочные средние арифметические величины, которые представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, а m – ошибка среднего. Сравнение количественных показателей проводили по тесту Стьюдента при нормальном распределении. Порядковые показатели сравнивали по критерию Манна-Уитни, качественные – по критерию Хи-квадрат. Статистически значимым считали значение p менее 0,05. Указанные аналитические вычисления проводились на персональном компьютере – пакет универсальных программ Биостат и Statistica v.6.

Результаты и их обсуждение

Изменения показателей неврологического дефицита у пациентов (в баллах) по шкалам Оригинальной и NIHSS, достигнутые в процессе лечения представлены в табл. 3. Как видно, уменьшение выраженности неврологического дефицита наблюдается во всех трёх группах больных. Однако, показатели восстановления неврологического дефици-

та при лечении церебролизином ниже, чем при лечении кортексином в исследуемых дозах, при этом лучший эффект наблюдается на фоне лечения кортексином в дозе 20 (10 мг + 10 мг) мг/сутки.

Таблица 3

Динамика показателей неврологического статуса (Оригинальная шкала и шкала NIHSS), $M \pm m$

Группа	Сроки обследования	Оригинальная шкала	Шкала NIHSS
Церебролизин 10 мл (n=33)	До лечения	37,1±0,60	12,1±0,60
	11 сутки	39,7±0,30*	8,8±0,60*
	21сутки	42,2±0,40*	6,0±0,50*
Кортексин 10 мг (n=35)	До лечения	37,8±0,50	11,4±0,60
	11 сутки	41,5±0,20*#	6,8±0,40*#
	21сутки	43,9±0,30*#	3,7±0,30*#
Кортексин 20(10+10) мг (n=34)	До лечения	37,9 ±0,30	11,5±0,50
	11 сутки	42,5±0,0*#	5,0±0,40*#
	21сутки	45,0±0,30*#	2,5±0,30*#

* $p < 0,05$ (по отношению к 1 суткам)

$p < 0,05$ (по отношению к группе сравнения).

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

При сравнении эффективности влияния кортексина в дозе 10 мг/сут. и церебролизина в дозе 10 мл/сут. (тест Манна-Уитни) по Оригинальной шкале выявлено, что кортексин уже на 10-е сутки лучше влияет на восстановление функций черепно-мозговой иннервации ($p < 0,01$), силы в конечностях ($p < 0,05$), а на 21 сутки и мышечного тонуса ($p < 0,01$). Что касается восстановления чувствительности и речи, то у кортексина в дозе 10 мг/сут. нет преимуществ перед церебролизином. 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 сутки) и между такими функциями как сила в верхней и нижней конечности (на 21 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 наблюдалось восстановление функций ЧМН ($p < 0,001$), силы в конечностях ($p < 0,001$) и мышечного тонуса ($p < 0,05$), а к 21 суткам выявлена разница между всеми анализируемыми неврологическими функциями ($p < 0,01$), кроме речевых нару-

шений. По показателям NIHSS наблюдается лучшее 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 использовании 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 сутки и восстановлением чувствительности ($p < 0,05$) на 21 сутки. При анализе по NIHSS достоверные различия выявлены на 11 сутки между восстановлением иннервации лицевой мускулатуры, восстановлением силы в руке ($p < 0,05$) и показателей чувствительной сферы ($p < 0,05$) – на 21 сутки. Восстановление этих неврологических функций происходит более эффективно при назначении кортексина в дозе 20(10+10) мг/сутки. Степень восстановления остальных неврологических функций у пациентов этих групп приблизительно одинакова, что следует учитывать при подборе индивидуальной дозы для пациента.

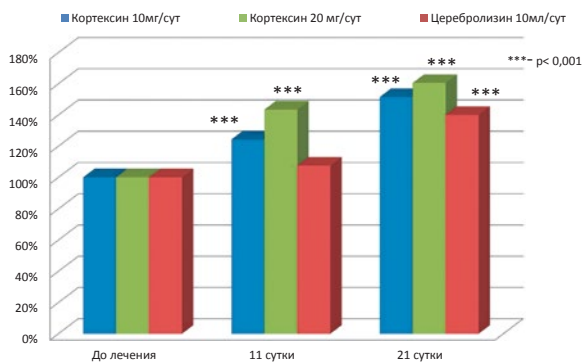


Рис.1. Динамика восстановления черепно-мозговой иннервации (Оригинальная шкала)

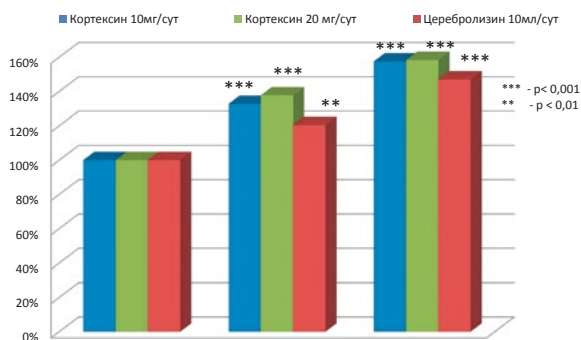


Рис.2. Динамика восстановления двигательных нарушений (Оригинальная шкала)

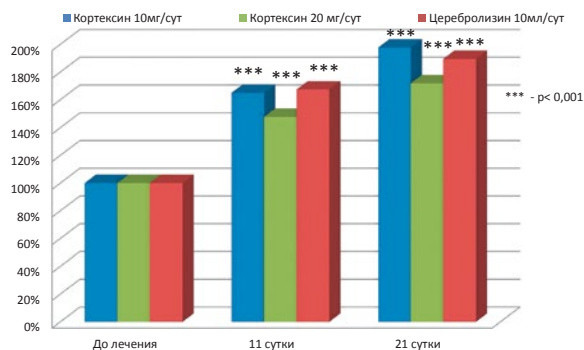


Рис. 3. Динамика восстановления мышечного тонуса (Оригинальная шкала)

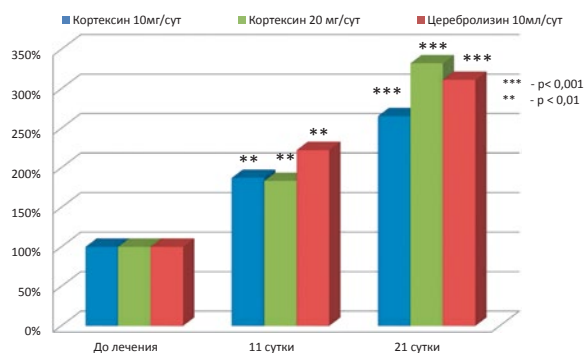


Рис.4. Динамика восстановления чувствительности (Оригинальная шкала)

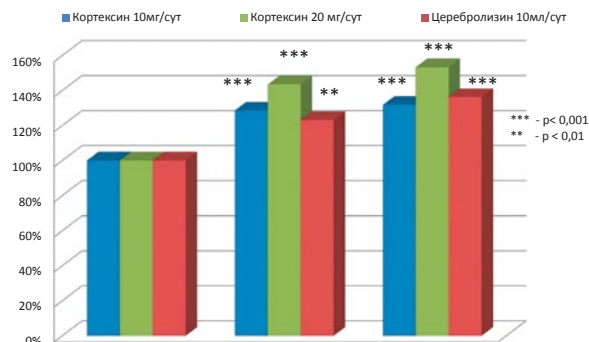


Рис.5. Динамика восстановления высших мозговых функций (Оригинальная шкала)



Рис.6. Динамика восстановления функций ЧМН (шкала NIHSS, %)

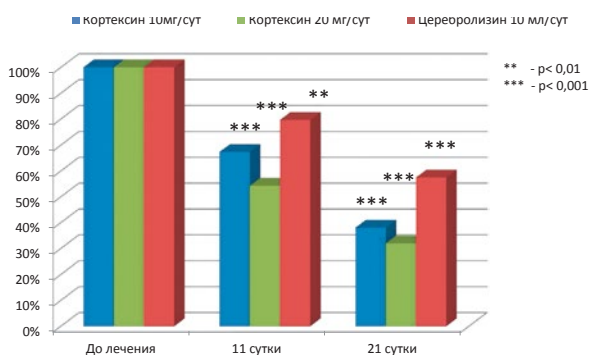


Рис.7. Динамика восстановления двигательных нарушений (шкале NIHSS, %)

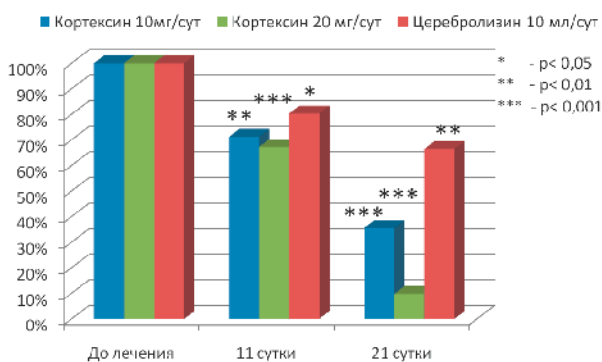


Рис.8. Динамика восстановления нарушений чувствительности (шкала NIHSS, %)

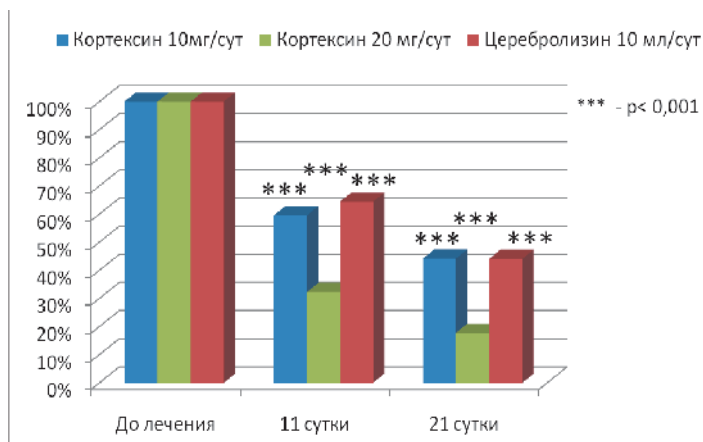


Рис.9. Динамика восстановления речи (шкала NIHSS, %)

Степень зависимости от посторонней помощи определялась по шкале Бартел. Соотношение количества больных с различной степенью зависимости от окружающих при поступлении в стационар на 11 и 21 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 суткам выраженная зависимость преобладает у пациентов, пролеченных церебролизином, а умеренная – при лечении кортексином по 10 мг/сут. Больных с лёгкой зависимостью больше в группе, получавшей кортексин по 20(10+10)мг/сутки. В группе больных, получавших церебролизин – пациенты с лёгкой зависимостью отсутствуют.

К 21 суткам в группах, получавших кортексин в исследуемых дозах, количество больных с умеренной, лёгкой зависимостью отличаются 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.

Результаты исследования позволяют считать, что применение кортексина, особенно в дозе 20 (10+10) мг в сутки, при лечении ИИ в большей степени способствует улучшению социальной адаптации больных, чем при использовании церебролизина.

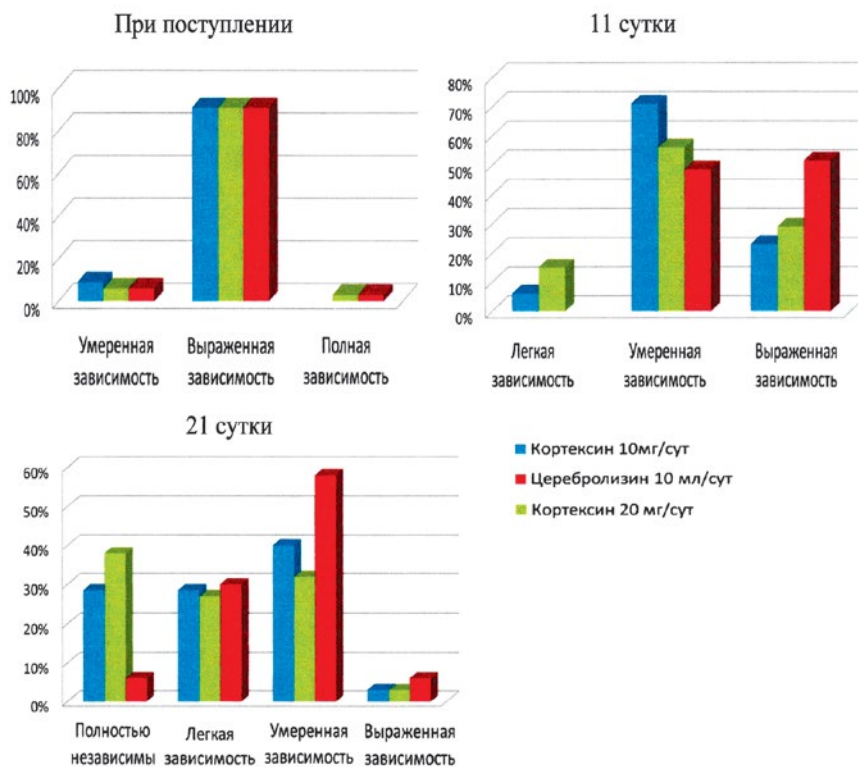


Рис. 10. Степень зависимости от окружающих при разных программах терапии ИИ

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

Таблица 4

Уровень социальной адаптации и бытовой активности у пациентов с ИИ (шкала Бартел, баллы, M+m)

Сроки	Кортикостероиды 10 мг (n=35)	Кортикостероиды 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 суткам)

$p < 0,05$

$p < 0,01$ (по отношению к группе сравнения)

Уровень бытовой активности у больных в трёх 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 в сутки впервые сообщено в 2007 году – мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения кортексина в остром периоде полушарного ИИ [7]. Методом простой рандомизации больные были разделены на две группы. Пациенты основной группы (32 чел.) получали препарат кортексин в дозе 20 мг (10+10) мг в сутки внутримышечно в течение 10 суток с первых 6 часов от момента появления симптомов инсульта. Пациентам контрольной группы (30 чел.) 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 ведёт к снижению смертности, способствует регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению клинического состояния пациентов [7].

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования («Эскорт»), где было включено 272 пациента с полушарным ИИ, также оказались успешными, подтверждающими эффективность низкодозированной нейропротекции. Больным назначали кортексин ($n = 136$) в дозе 20 (10+10) мг в день внутримышечно двумя курсами в течение 10 дней каждый с перерывами между ними в 10 дней, либо кортексин на первом курсе и плацебо во время второго ($n = 72$), либо вводили внутримышечно плацебо двумя курсами ($n = 64$). Доказана безопасность повторного курса кортексина, а также достоверное улучшение степени функционального восстановления через 2 месяца в группе больных, которые получали кортексин в течение двух курсов по сравнению с плацебо и группой, получавших кортексин в течение одного курса [8].

Таким образом, обобщая результаты данного исследования и других проведённых ранее НИР по изучению эффективности низкодозированного пептидного нейропротектора у больных с полушарным ИИ, можно констатировать, что они подтверждают высокую эффективность кортексина в дозе 20 (10+10) мг в сутки при лечении актуальной неврологической патологии.

Выводы

Лечение ОНМК в рамках стандартной терапии церебролизинном в дозе 10 мл/сутки, в целом, оказывает положительное действие на нарушенные функции в остром периоде ишемического инсульта средней тяжести, повышает уровень социальной адаптации и активности пациентов.

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

Использование кортексина в дозе 20 (10+10) мг в сутки в составе комплексной терапии ишемического инсульта приводит к выраженному регрессу всех неврологических симптомов, при этом наблюдается быстрое восстановление нарушенных функций, более высокий уровень социальной адаптации и качества жизни больных, чем при использовании церебролизина.

Список литературы

1. *Гусев Е.И.* Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Неврология и психиатрия. Приложение «Инсульт». — 2003. — № 9. — С. 3–5.
2. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. — М. Медицина — 2001. — 328. с.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А.* Терапия ишемического инсульта. // Consilium medicum. Спец. выпуск. «Неврология», 2003. — С. 18–25.
4. *Акрас А.* Церебролизин: общие сведения. В кн. 3-й международный симпозиум по церебролизину. — М. — 1991. — С.5.
5. *Скороходов А.П., Кобанцев Ю.А.* Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропиллом. Неотложные состояния в неврологии. / Тр. Всероссийского совещания неврологов. Орел—Москва, 2002. — С. 312–6.
6. *Скороходов А.П., Дудина А.А., Колесникова Е.А.* с соавт. Современные подходы к терапии острейшего периода ишемического инсульта. Вестн. Росс. воен.-мед. академии. — 2005. — №2 (14). — С. 30–4.
7. *Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А.* с соавт. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта. // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб: Наука, 2007. — С. 7–16.
8. *Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н.* с соавт. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. // Вестн. Росс. Воен.-мед. академии.—2012;№ 1(37). — С. 238–44.
9. *Белова А.Н., Шенетова О.Н.* Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / -М.: Антидор.2002. — С. 205–24.