

ВЕСТНИК

РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ



2008 №2(22)

Лечение церебрального инсульта с применением нейропротекции на догоспитальном этапе

Резюме. Установлено, что применение кортексина в терапии острого церебрального инсульта начиная с догоспитального этапа, дает более выраженный эффект при восстановлении двигательных, речевых и чувствительных нарушений. Отмечена ранняя стабилизация витальных функций и гемодинамики у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Кортексин, улучшая микроциркуляцию, межнейронную и межполушарную передачу, ускоряя обмен и восполнение дефицита нейромедиаторов, обладает выраженным цереброваскулярным и нейропротекторным действием. Высокая эффективность кортексина диктует необходимость назначения данного препарата в комплексной терапии ишемического инсульта на догоспитальном этапе лечения больных.

Ключевые слова: кортексин, цереброваскулярные заболевания, ишемический инсульт, догоспитальная помощь, церебральный кровоток, компьютерная томография.

Введение. Всемирная организация здравоохранения определяет инсульт как быстро развивающийся клинический синдром очагового (или генерализованного – при субарахноидальном кровоотечении) нарушения функций мозга, длящийся более 24 часов или приводящий к смерти при отсутствии иных явных причин этого синдрома, кроме нарушения кровоснабжения [7].

Проблема ранней диагностики и лечения мозговых инсультов – одна из важнейших в современной медицине. Значительный рост заболеваемости ишемическим инсультом (ИИ), в том числе у лиц трудоспособного возраста, нередко ведущим к потере трудоспособности и летальному исходу определяет актуальность поиска новых методов лечения и лекарственных препаратов [5]. Эта проблема может быть решена путем внедрения в практику эффективных современных препаратов.

Кортексин – отечественный препарат полипептидной природы, разработанный в Военно-медицинской академии [11, 14]. Он представляет собой лиофилизат, полученный путём уксуснокислой экстракции из мозга телят не старше 12-месячного возраста, содержащий низкомолекулярные активные нейропептиды, молекулярный вес которых не превышает 10 000 Дальтон, достаточный для проникновения через гемато-энцефалический барьер. Активной фракцией препарата являются тканеспецифические кислые и нейтральные пептиды. Препарат обладает церебропротекторным действием, улучшает память и обучаемость, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление функций головного мозга после травматических и стрессорных воздействий [14].

Отечественная неврология насчитывает многолетний опыт применения кортексина при лечении неврологических заболеваний [11, 13, 14]. Отдельное мес-

то составили работы по многоплановой оценке эффективности кортексина при острых нарушениях мозгового кровообращения [14–16]. В этом плане заслуживает внимание слепое плацебоконтролируемое исследование В.И. Скворцовой с соавторами [11], где с учетом результатов лечения и терапевтических свойств препарата был сделан вывод о целесообразности использования кортексина в первые часы инсульта в условиях скорой помощи.

Цель исследования. Клиническое изучение эффективности и переносимости отечественного препарата «Кортексин» при лечении острого церебрального инсульта с применением препарата с первых часов инсульта, в условиях скорой помощи.

Материалы и методы. Исследование проведено в Городском противоишемическом центре г. Уфы на базе Больницы скорой медицинской помощи в 2 этапа. Первый этап – применение кортексина врачом скорой помощи больному с ишемическим инсультом на догоспитальном этапе (у постели больного дома, на производстве, на улице и т.п.). Дозировка препарата: 10 мг; внутримышечное введение (растворитель – новокаин, физиологический раствор). Отбор проводился врачами скорой помощи по специально разработанным критериям.

Показанием к госпитализации был ишемический инсульт, 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. Противопоказания к госпитализации: кома II–III (наличие витальных нарушений), эпилептический припадок в начале заболевания, беременность, индивидуальная непереносимость препарата, злокачественные новообразования, тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

Второй этап – при поступлении в клинику Городского противоишемического центра, после подтвержде-

ния диагноза, где пациенты распределялись и рандомизировались по группам. Первая группа (основная) получала нейропротекцию кортексином и стандартное лечение (за исключением применения других нейропротекторных препаратов пептидной структуры), вторая группа (контрольная) получала стандартное лечение без кортексина. Больные в группах сопоставимы по полу, возрасту, периоду заболевания, тяжести состояния. С первого дня пребывания в клинике всем пациентам основной группы назначалась нейропротекторная терапия кортексином по 10 мг внутримышечно, дважды (в утреннее и дневное время), в течение 10 дней.

Для оценки эффективности лечения применялись стандартные методики и критерии оценки неврологического и клинического статуса больных, шкалы Глазго, Оргагозо, Международная шкала инсульта [2]. Средняя сумма баллов исходно до лечения была приблизительно одинаковой в сравниваемых группах. Всем пациентам проводились компьютерная томография (КТ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных сосудов головы и шеи – 73,3%, электроэнцефалография (ЭЭГ). Кроме того, с целью подтверждения механизма действия кортексина группе больных проведен нейровизуализационный мониторинг контроля лечения, включающий КТ головного мозга, магнитно-резонансную томографию (МРТ) (T1, T2, FLAIR), КТ перфузию (КТП), магнитно-резонансную перфузию (МРП), КТ-ангиографию, МР-ангиографию, а также диффузионно-взвешенную (ДВТ) и перфузионно-взвешенную (ПВТ) МРТ. Кроме того, всем пациентам проведены лабораторные методы исследования, включающие общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, электрокардиографию, в некоторых случаях – эхокардиографию, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления.

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением находилось 60 пациентов в остром периоде ИИ, срок инсульта составил до 2 суток: 30 человек (основная группа) – пациенты, получавшие терапию кортексином, и 30 человек – контрольная группа; из них 24 (40%) женщин и 36 (60%) мужчин (табл. 1). Большинство больных были госпитализированы в первые сутки заболевания, причем 50% больных были доставлены в первые 6 часов от начала заболевания, а 96,3% в первые сутки и только 3,7% более суток от начала инсульта.

Таблица 1

Пол	Возраст, лет		
	50–59	60–69	70–79
М	12 (20%)	10 (16,7%)	14 (23,3%)
Ж	6 (10%)	10 (16,7%)	8 (13,3%)
Итого	18 (30%)	20 (33,3%)	22 (36,7%)

Как видно из таблицы, в возрасте 50–59 лет отмечается преобладание мужчин, эта же тенденция выявилась в более старшем возрасте (70–79 лет). Пенсионеры и инвалиды составили – 63,3%, работающее население – 36,7%.

У большинства больных (73,2%) ИИ развился в каротидной системе: у 28 человек (46,6%) в правом каротидном бассейне, а у 16 пациентов (26,6%) в левом каротидном бассейне, у 26,8% – вертебробазилярном бассейне. Повторный инсульт был выявлен у 12 человек (20%), из них 13,4% – мужчин и 6,6% женщин. Мужчины в 2 раза чаще поступали с повторным инсультом, что может указывать на недостаточную вторичную профилактику у лиц мужского пола.

С учетом патогенетического подтипа ишемического инсульта, больные распределялись: 80,0% – атеротромботический подтип, 6,6% – гемодинамический, 8,4% – лакунарный, 3,3% – кардиоэмболический и 1,7% – по типу гемореологической микроокклюзии.

При оценке факторов риска наиболее значимыми оказались атеросклероз сосудов – 100,0% (по данным липидограммы и УЗДГ) и артериальная гипертония – 98,3%. Довольно часто у пациентов констатировался стресс, гиподинамия, заболевания сердца и сосудов (96,7%); нарушения питания (93,3%); гиперхолестеринемия (91,7%); наследственная отягощенность (90,0%); ожирение (76,6%); курение (26,7%) и злоупотребление алкоголем (10,0%).

Одним из ведущих факторов риска является артериальная гипертония. При поступлении у всех пациентов показатели артериального давления были выше нормы: среднее значение систолического АД $181,8 \pm 31,6$ мм рт. ст., а диастолического $103,0 \pm 12,6$ мм рт. ст. Первая степень ГБ наблюдается у 66,6% пациентов (из них у мужчин в 2 раза больше, чем женщин), а у остальных 33,4% – более высокие показатели АД. Убедительно доказана связь между артериальной гипертонией и частотой инсульта, т.к. достижение стабилизации целевого уровня АД у больных ведет к снижению риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [17].

При поступлении неврологическая картина у больных, основной и контрольной групп была однородной (табл. 2).

Данные компьютерной томографии, в сопоставлении с клиникой инсульта свидетельствуют о том, что корреляция степени тяжести течения ИИ и категорий встречаемости КТ-признаков возрастает с ростом степени тяжести ИИ в прямо пропорциональной зависимости (табл. 3, 4).

Оценивая клинические показатели в динамике, отмечается более заметный регресс жалоб и клинических симптомов уже через 10 дней лечения кортексином. При выписке – явное улучшение двигательных функций и общего состояния больных, уменьшение речевых нарушений на 30%, явный регресс общементовых симптомов (почти в 1,5 раза чаще) в основной группе, в сравнении с контролем (см. табл. 2).

Неврологическая картина у больных с ИИ в динамике

Симптомы заболевания	При поступлении		Через 10 дней		При выписке	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Нарушение сознания:						
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
Общемозговые симптомы:						
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
Очаговые неврологические симптомы:						
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%)

Средний показатель Международной шкалы инсульта до лечения в обеих группах был практически одинаковым: I группа – 17,76±4,8 баллов, II группа – 17,01±4,99 баллов, что говорит о выраженном неврологическом дефиците. После курса лечения с включением кортексина отмечается более выраженный регресс неврологического дефицита на 10-й день (10,13±4,03 баллов, $p<0,01$), в то время как в контрольной группе неврологический дефицит оставался выраженным (13,98±4,8 баллов). Корреляция $r=0,48$ между оценкой неврологического статуса при поступлении и на 10-й день лечения кортексином показывает выраженную зависимость регресса неврологического дефицита от качества лечения.

Регресс неврологического дефицита также отмечается и по шкале Оргагозо: при поступлении 47,66±20,45 баллов, а после курса лечения кортексином на 10 день 74,5±16,6 баллов ($p<0,01$). В группе контроля отмечается лишь тенденция к улучшению (до лечения 48,2±20,8 баллов; на 10-й день лечения 56,7±17,5 баллов).

У больных, получавших кортексин, полное восстановление неврологического дефицита достигнуто в 40% наблюдений (в группе контроля – 23,3%), значительный регресс очаговой неврологической симптоматики – в 60% случаев, стойкого неврологического дефекта не наблюдалось, в то время, как стойкий неврологический дефицит в контрольной группе имели 13,3% пациентов.

Таблица 3

Характеристика пациентов по результатам КТ-исследования

Категории КТ-признаков	Частота встречаемости КТ признаков	
	основная группа	контрольная группа
КТ – без очаговых изменений	2 (6,6%)	5 (16,7%)
Выявлены очаговые изменения	28 (93,4%)	25 (83,3%)
По данным КТ		
Левая средняя мозговая артерия (СМА)	15 (50%)	18 (60%)
Правая средняя мозговая артерия (СМА)	9 (30%)	6 (20%)
Передняя мозговая артерия (ПМА)	6 (20%)	5 (16,7%)
Вертебро-базиллярный бассейн (ВББ)	2 (6,6%)	2 (6,6%)

Таблица 4

Характеристика встречаемости категорий КТ-признаков у пациентов с острым ишемическим инсультом

КТ-признаки ишемического инсульта	Частота встречаемости признака	
	основная группа	контрольная группа
Визуализация очага пониженной плотности	28 (100%)	25 (100%)
Наличие одной или нескольких артерий с повышенным коэффициентом поглощения рентгеновского излучения (гиперденсивность) – симптом усиления артерии	24 (85,7%)	19 (76%)
Утрата дифференцировки между серым и белым веществом мозга	17 (60,7%)	14 (56%)
Отек вещества мозга	9 (32,1%)	10 (40%)
Сглаженность борозд в очаге ишемического инсульта	9 (32,1%)	10 (40%)
Признак инсулярной ленты	10 (35,7%)	11 (44%)
Гиподенсивность базальных ганглиев	8 (28,6%)	5 (20%)
Снижение коэффициента поглощения рентгеновского излучения серым веществом (гиподенсивность) на 5–15 HU	28 (100%)	25 (100%)

Для оценки эффективности лечения кортексином больному были выполнены компьютерная томография с исследованием гемодинамических параметров пораженной зоны (cerebral blood flow – CBF, cerebral blood volum – CBV, mean transit time – MTT) и аналогичного участка мозга противоположного полушария методом перфузионной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с применени-

ем диффузионно-взвешенных и перфузионно-взвешенных изображений на 1, 5 и 15-е сутки заболевания (рис. 1, 2).

В результате проведенных исследований выявлено достоверное уменьшение размеров очага гипоперфузии за исследуемый период времени, увеличение параметров церебрального кровотока (рис. 3) и количества крови, содержащейся на единицу ткани в мелких и крупных сосудах в очаге ишемического инсульта (рис. 4) и в аналогичном участке противоположного полушария, а также уменьшение среднего времени прохождения крови в зоне гипоперфузии (рис. 5), что свидетельствовало об улучшении (рециркуляции) мозгового кровотока.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение кортексина в терапии острого церебрального инсульта, начиная с догоспитального этапа, дает более выраженный эффект при восстановлении двигательных, речевых и чувствительных нарушений по сравнению с группой контроля. Также отмечена ранняя стабилизация витальных функций и гемодинамики у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Это связано с тем, что кортексин улучшает микроциркуляцию, межнейронную и межполушарную передачу, ускоряет обмен и восполнение дефицита нейромедиаторов [15], что диктует необходимость назначения данного препарата в комплексной терапии инсульта.

Выводы

1. Применение кортексина при лечении ишемического инсульта оказывает более эффективное воздействие на восстановление нарушенных функций, чем при стандартном наборе лекарственных средств, имеющихся в стационаре.

2. Кортексин (10 мг в/м, 2 раза в день, в течение 10 дней), может быть рекомендован в лечении ишемического инсульта в острейший период, для улучшения нейрометаболической защиты мозга.

3. Применение кортексина в лечении cerebro-васкулярных заболеваний дает более выраженный эффект в восстановлении двигательных, речевых и чувствительных функций, что связано с его способностью нормализации метаболизма нейронов и активации репаративных процессов в головном мозге.

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

5. Эффективность кортексина при всех видах острого нарушения мозгового кровообращения [15, 16] и результаты настоящего исследования подтверждают необходимость, обоснованность и оправданность применения кортексина с догоспитального этапа лечения больных.

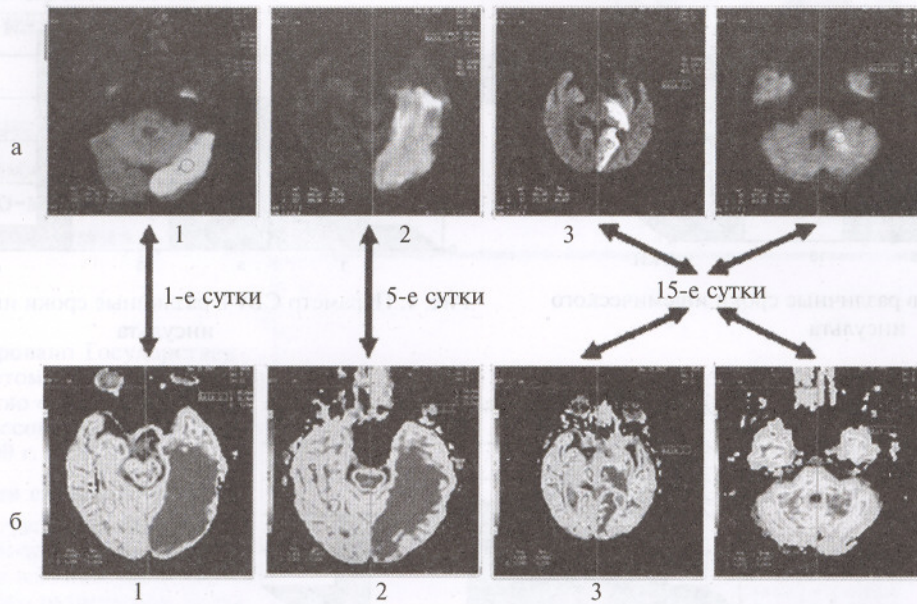


Рис. 1. Диффузно-взвешенная (а) МРТ в контроле эффективности медикаментозного лечения (кортексин)

Перфузионно-взвешенная (б) МРТ в контроле эффективности медикаментозного лечения (кортексин)

1а – участок гиперинтенсивного сигнала в затылочной доле слева; 1б – зона перфузионных нарушений в затылочной области слева; 2а, 3а, 2б, 3б – зона перфузионных нарушений соответствует по объему участку необратимых ишемических изменений, выявляемому на диффузно-взвешенных изображениях

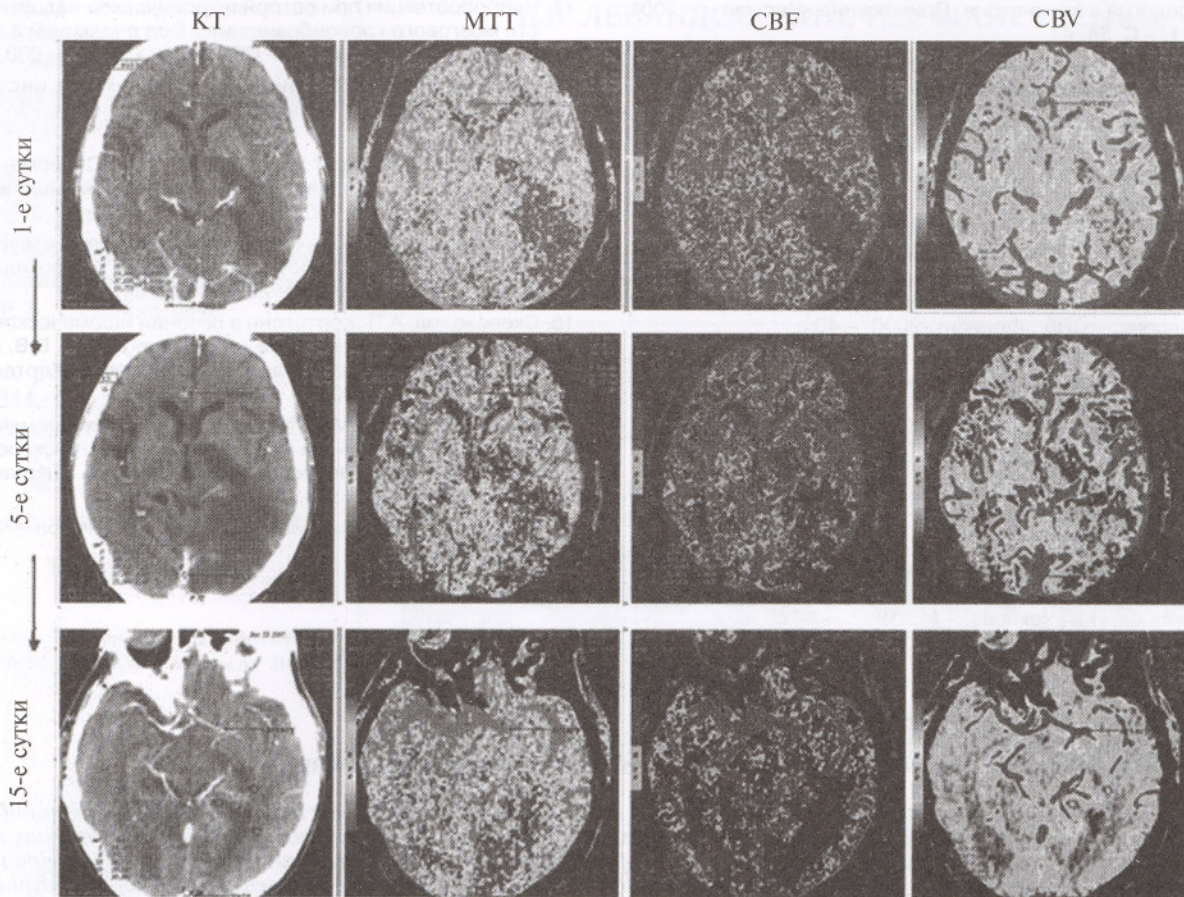


Рис. 2. Перфузионная КТ в контроле эффективности медикаментозного лечения (кортексин)

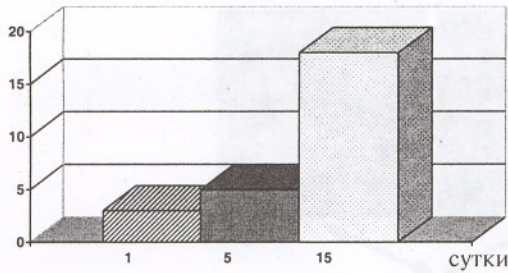


Рис. 3. Параметр CBF в различные сроки ишемического инсульта

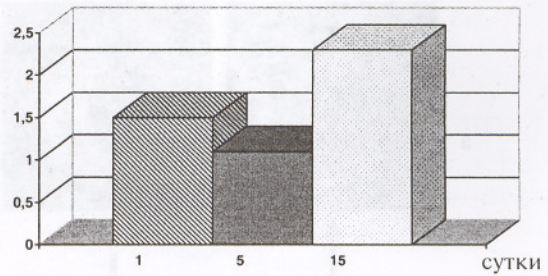


Рис. 4. Параметр CBF в различные сроки ишемического инсульта

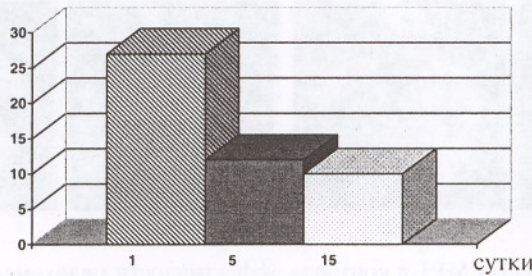


Рис. 5. Параметр MTT в различные сроки ишемического инсульта

Литература

1. Верещагин, Н.В. Регистры инсульта в России: результаты и методические аспекты / Н.В. Верещагин, Ю.Я. Варакин // Неврология и психиатрия. Приложение «Инсульт». – 2001. – № 1. – С. 34–41.
2. Белова, А.Н. Шкалы тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова. – М.: 2004. – 433 с.
3. Верещагин, Н.В. Варакин, Ю.Я. // Неврология и психиатрия. Инсульт. Приложение «Инсульт». – 2003. – № 1. – С. 34–40.
4. Герасимова, М.М. Аутоиммунный процесс при ишемическом инсульте / М.М. Герасимова, Г.Н. Жданов // Материалы VIII Всерос. съезда неврологов. – Казань.: 2001. – С. 219.
5. Головкин, В.И. Геронтологические аспекты биорегулирующей терапии заболеваний центральной нервной системы / В.И. Головкин, В.В. Малинин, Г.А. Рыжак. Под ред. В.Х. Хавинсона. – СПб.: Фолиант, 2000. – 40 с.
6. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Неврология и психиатрия. Приложение «Инсульт». – 2003. – № 9. – С. 3–5.
7. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2004. – 328 с.
8. Гусев, Е.И. Терапия ишемического инсульта / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, И.А. Платонова // Неврология. Спец. Выпуск. – 2003. – С. 18–25.
9. Гусев, Е.И. Лечение острого мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы) / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Н.С. Чекнева. – М.: 1997. – 23 с.
10. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, [и др.] // Неврология. – 2003. – С. 5–7.
11. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под редакцией А.А. Скоромяца, М.М. Дьяконова. – СПб.: Наука, 2007. – 200 с.
12. Скворцова, В.И. Вторичная профилактика инсульта / В.И. Скворцова, И.Е. Чазова, Л.В. Стаховская. – М.: 2002. – 212 с.
13. Скоромяц, А.А. Мозг и кортексин / А.А. Скоромяц, М.М. Дьяконов И.П. Павлов // Вестн. Росс. Воен.-мед. академ. – 2004. – № 2 (12). – С. 29–30.
14. Скоромяц, А.А. Кортексин. Пятилетний опыт отечественной неврологии. Второе издание / А.А. Скоромяц, М.М. Дьяконов. – СПб.: Наука, 2005. – 224 с.
15. Скороходов, А.П. Кортексин в лечении ишемического и геморрагического инсультов / А.П. Скороходов, В.В. Белинская, Ю.А. Кобанцев [и др.] // Terra Medica-Кортексин. – 2004. – № 1. – С. 10–12.
16. Скороходов, А.П. Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропилом / А.П. Скороходов, Ю.А. Кобанцев // Неврологический вестник. – Казань: Медицина, 2001. – С. 59–60.
17. Бриттов, А.Н. Бюллетень ВКНЦ / А.Н. Бриттов – 1986. – № 1; – С. 56–65.

L.B. Novikova, E.I. Sayfullina, G.G. Valitova

Cerebral stroke treatment with neuroprotection in the outpatient setting

Abstract. Authors ascertain that cortixin medication in acute cerebral stroke treatment in the outpatient setting manifests more pronounced effect in recovery moving, speech and sensitive disturbances. Early stabilization of vital functions and hemodynamics in patients, experienced acute disturbance of cerebral circulation has been marked. Cortixin has pronounced cerebrovascular and neuroprotective effect and promotes better microcirculation, interneuron and interhemispheric transmission, accelerates metabolism and replacement of neuromediator deficit. Cortixin high efficiency generates a need to prescribe this medicine in complex therapy of ischemic stroke in the outpatient setting.

Key words: cortixin, cerebrovascular diseases, ischemic stroke, outpatient help, cerebral blood flow, computer tomography.