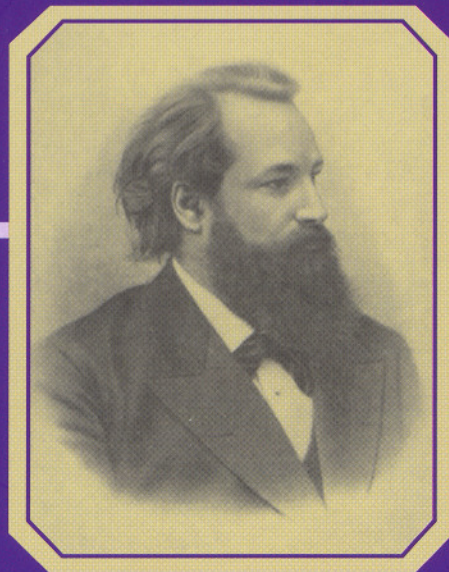


ISSN 1997-7298

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

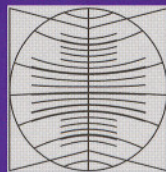
ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 109



7'2009

Научно-практический журнал



МедиаСфера

Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести

Д.м.н., зав. каф. Е.С. НУРГУЖАЕВ¹, к.м.н., асс. Д.А. МИТРОХИН, к.м.н., доц. А.Ш. ИЗБАСАРОВА, асс. А.Е. НУРГУЖАЕВ, к.м.н., доц. Б.Н. РАЙМКУЛОВ, зав. отд. Б.Р. АБДИЛЬМАНОВА

Use of cortexin in the early rehabilitation period of ischemic stroke of moderate severity

E.S. NURGUZHAEV, D.A. MITROKHIN, A.SH. IZBASAROVA, A.E. NURGUZHAEV, B.N. RAIMKULOV, B.R. ABDILMANOVA

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Обследовано 68 больных (средний возраст $60,5 \pm 2,8$ года) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ): 35 ($51,5 \pm 6,1\%$) пациентов основной группы получали в комплексной терапии пептидный препарат кортексин по 10 мг ежедневно внутримышечно, 33 пациента контрольной группы — только базисную терапию. Курс лечения составил 10 дней. В динамике оценивались неврологический статус (шкалы Orgogozo, оригинальная модифицированная шкала Ашфорта, индекс Бартель) и когнитивный дефицит (краткая шкала исследования психического статуса, вербальные ассоциации, тесты Шульте и «10 слов»), проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ). По окончании лечения улучшение общего состояния отмечено у 27 ($77,1\%$) больных основной группы и у 18 ($54,5\%$) пациентов контрольной. У больных, получавших кортексин, отмечено достоверно более значительное ($p < 0,05$) восстановление нарушенных после инсульта двигательных и когнитивных функций, улучшение биоэлектрической активности головного мозга в виде увеличения альфа-активности и уменьшения выраженности медленно-волновой активности и острых волн в проекции ишемического очага. Побочных реакций на медикаменты отмечено не было.

Ключевые слова: ранний восстановительный период ишемического инсульта, пептидные препараты, кортексин.

Sixty-eight patients (mean age $60,5 \pm 2,8$ years) in the early rehabilitation period of ischemic stroke were included in the study. Thirty-five patients of the main group received peptide cortexin in dose of 10 mg daily intramuscular in the complex therapy, 33 patients of the control group received only the basic therapy. Treatment duration was 10 days. Changes in neurological status (the Orgogozo scale, the modified Ashworth scale and the Barthel index) and cognitive deficit (the Mini-Mental State Examination, verbal associations, the Schulte test and the 10 words test) were assessed. Patients underwent electroencephalography. To the end of treatment, the improvement in global state was seen in 27 ($77,1\%$) of patients of the main group and 18 ($54,5\%$) patients of the control group. The significantly better rehabilitation ($p < 0,05$) of motor and cognitive functions after stroke damage, improvement in the brain bioelectric activity (the increase of α -activity and the decrease of slow-wave activity and sharp waves in the projection of ischemic zone) were found in patients treated with cortexin. No side-effects of the treatment were observed.

Key words: early rehabilitation period of ischemic stroke, peptides, cortexin.

Лечение ишемического инсульта (ИИ) является сложной задачей, обусловленной многообразием патобиохимических и патофизиологических механизмов, лежащих в его основе. Согласно современным данным, к ведущим направлениям метаболической защиты мозга при ИИ как в остром, так и в раннем восстановительном периодах относятся: уменьшение повреждающего действия циркуляторной гипоксии на структуры головного мозга; стимуляция окислительно-восстановительных процессов и усиление утилизации глюкозы; воздействие на систему нейротрансмиттеров и нейромедиаторов головного мозга [1–3].

Основной целью терапии ИИ в раннем периоде является восстановление функциональной интеграции центральной нервной системы и неврологического дефицита. В этот период, когда уже сформировались морфологические инфарктные изменения в веществе головного мозга,

все большее значение приобретает репаративная терапия с использованием средств, направленных на улучшение пластичности неповрежденной мозговой ткани и межнейронального взаимодействия. К таким препаратам относятся нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами, усиливающие регенераторно-репаративные процессы, способствующие восстановлению нарушенных функций. Они оказывают прямое активизирующее влияние на структуры головного мозга, улучшают память и когнитивные функции, а также повышают устойчивость центральной нервной системы к повреждающим воздействиям [4–7].

В настоящее время созданы новые лекарственные средства — пептидные препараты, участвующие в поддержании структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций головного мозга [6–8].

В последние годы для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) успешно применяется пептидный препарат кортексин. Кортексин представляет собой комплекс полипептидов с молекулярной массой от 1000 до 10 000 дальтон, выделенных из коры головного мозга теллят или свиней методом уксуснокислой экстракции. Он обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует и ускоряет репаративные процессы в головном мозге.

Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью: он регулирует соотношение тормозящих и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое воздействие, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Кортексин оказывает мощный нейротрофический эффект, используется в ургентной неврологии при патологических состояниях, сопровождающихся отеком-набуханием головного мозга (нейротравма, эпилептический статус, менингоэнцефалиты, комы, вегетативные состояния).

Обычно кортексин не оказывает побочного действия и практически не имеет противопоказаний к применению. Его производят в виде лиофилизированного порошка во флаконах по 10 мг; содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1,0–2,0 мл 0,5% раствора новокаина, воды для инъекций или изотонического раствора хлорида натрия и вводят внутримышечно по 10 мг ежедневно однократно в течение 10 дней (по 100 мг на курс лечения). При необходимости проводят повторные курсы терапии через 3–6 мес.

Результаты многолетних клинических исследований кортексина позволяют говорить о его эффективности у пациентов с различной патологией нервной системы (инсульт, хроническая ишемия мозга, черепно-мозговая травма, энцефалопатии различного генеза). Кроме того, препарат нашел широкое применение в детской неврологии, его положительное терапевтическое влияние отмечено при перинатальном повреждении ЦНС, детском церебральном параличе, резидуально-органической патологии с задержкой психомоторного и речевого развития, синдромами дефицита внимания и вегетативной дисфункции [4, 5, 10].

Целью настоящей работы явилось изучение терапевтической эффективности применения кортексина в раннем восстановительном периоде ИИ с оценкой динамики клинико-неврологических симптомов и параклинических показателей.

Материал и методы

В клинике нервных болезней Казахского национального медицинского университета на базе отделения нейрореабилитации ГКБ №1 проведено обследование и лечение 68 больных (41 мужчина и 27 женщин) в раннем восстановительном периоде ИИ в возрасте от 45 до 74 лет (в среднем $60,5 \pm 2,8$ года).

Все пациенты были с установленными диагнозами в соответствии с классификацией сосудистых поражений мозга (1985) Института неврологии РАМН и МКБ-10.

Диагноз ИИ устанавливался на основании клинического неврологического обследования, лабораторных исследований цереброспинальной жидкости, данных компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга. У всех пациентов был диагностирован ИИ средней тяжести (размер очага ишемии на КТ составлял меньше 30 мм). У 53 (77,9%) пациентов был атеротромботический патогенетический вариант развития инсульта, у 15 (22,1%) — кардиоэмболический. Из исследования были исключены пациенты с грубой соматической патологией, сопровождавшейся нарушением системной гемодинамики и/или метаболизма, с выраженной деменцией, эпилепсией, повторными инсультами, тяжелыми речевыми нарушениями в виде сенсомоторной афазии, а также больные с тяжелым ИИ — с размерами очага ишемии на КТ более 30 мм. Давность перенесенного ИИ составляла от 6 мес до 1 года.

Обследованные были распределены на 2 группы. В основную группу вошли 35 ($51,5 \pm 6,1\%$) больных, в контрольную 33 ($48,5 \pm 6,1\%$) пациента, сопоставимые по возрасту, полу, клинико-неврологическим проявлениям заболевания. Больные обеих групп получали базисную терапию, направленную на нормализацию нарушений системной и церебральной гемодинамики, реологических свойств крови. Пациентам основной группы наряду с базисной терапией назначался внутримышечно кортексин в дозе 10 мг, предварительно растворенный в 2 мл изотонического раствора хлорида натрия. Длительность терапии кортексином составляла 10 дней. Больные контрольной группы получали только стандартную базисную терапию. Все пациенты обеих групп полностью завершили 10-дневный курс лечения.

Клинико-неврологическое и параклиническое исследование проводили всем пациентам до и после комплексного лечения (через 10 дней).

Анализировались данные неврологического статуса пациентов с оценкой симптомов в баллах по шкале Orgogozo, оригинальной шкале, оценивались моторные функции и бытовая адаптация с использованием индекса Бартель, степень мышечной спастичности на стороне гемипареза определялась по модифицированной 5-балльной шкале Ашфорта [3, 13]. Нейропсихологическое обследование проводилось по методике А.Р. Лурия (исследование памяти, внимания, подвижности и истощаемости нервных процессов). Степень общего когнитивного дефицита отслеживали по кратким шкалам интегральной оценки состояния высших психических функций: краткая шкала психического статуса — Mini Mental State Examination (MMSE), тест на ориентацию, память и концентрацию — Orientation Memory Concentration Test.

Церебральная гемодинамика изучалась с помощью ультразвуковой транскраниальной доплерографии (ТКДГ) на аппарате Basic TCD фирмы «Nicolet».

Для оценки функционального состояния головного мозга исследовали его биоэлектрическую активность методом ЭЭГ (компьютерный 16-канальный электроэнцефалограф Biomedical EEG фирмы «Nicolet»).

Оценивали также биохимические показатели (триглицериды, холестерин, коагулограмма), проводили исследование глазного дна.

Статистическая обработка включала расчет средних величин, их стандартных ошибок. Достоверность различий до и после лечения в основной и контрольной группах

оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка клинических симптомов в раннем восстановительном периоде ИИ показала, что у пациентов обеих групп кроме очаговых и общемозговых проявлений отмечались снижение памяти и внимания, замедленность когнитивной деятельности, снижение умственной работоспособности, торпидность психических реакций. У больных основной группы, получавших в составе комплексного лечения кортексин, отмечен более выраженный и достоверный регресс клинических симптомов в сравнении с контрольной группой (табл. 1).

Снижение памяти и внимания отмечены у большинства пациентов обеих групп. Под влиянием кортексина в основной группе зафиксировано достоверное ($p < 0,001$) уменьшение расстройств памяти, тогда как в контрольной группе достоверных различий не выявлено. Отмечалось значительное уменьшение общемозговых проявлений на фоне курса лечения с использованием кортексина ($p < 0,05$). Выраженный регресс отмечен и в отношении спастичности мышц на стороне гемипареза. У больных уменьшились неприятные ощущения, тяжесть и боли в парализованных спастичных конечностях. Уменьшение спастичности наблюдалось у больных обеих групп, но было достоверно значимым в основной группе ($p < 0,05$).

При анализе выраженности парезов выявлено их более заметное, но статистически недостоверное снижение в группе больных, получавших кортексин.

Эффективность восстановления нарушенных неврологических функций и состояние бытовой адаптации оценивались по шкале Orgogozo, оригинальной шкале, индексу Бартель (табл. 2).

Таким образом, у больных, получавших кортексин, восстановление нарушенных функций было более значительным, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

У пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ ведущими когнитивными расстройствами были снижение

памяти, снижение умственной работоспособности, трудности усвоения психомоторных программ, повышенная инертность и торпидность психических реакций. Исследование показало умеренно выраженные нарушения памяти, внимания, восприятия, ориентации, речи, чтения, письма. Динамика общего когнитивного дефекта по шкале MMSE у обследуемых больных в процессе лечения была положительной. Статистически значимые изменения ($p < 0,05$) отмечены в основной группе, особенно при исследовании памяти (до лечения $2,93 \pm 0,45$ балла, после лечения $4,28 \pm 0,49$ балла) и внимания (от $3,69 \pm 0,58$ до $5,34 \pm 0,67$ балла соответственно). В группе контроля статистически значимой динамики баллов по шкале MMSE не было ($p > 0,05$).

У пациентов основной группы отмечено улучшение умственной работоспособности и концентрации внимания по результатам пробы Шульте. При проведении теста на запоминание 10 слов выявлена положительная тенденция, проявившаяся в увеличении среднего количества воспроизведенных слов после проведенного лечения, также повысилось качество отсроченной памяти ($p < 0,05$). Результаты тестов на речевую беглость продемонстрировали, что пациенты, получавшие кортексин, показали большую скорость ($p < 0,05$) в воспроизведении свободной ассоциации слов (называние животных и глаголов) в сравнении с группой контроля (табл. 3).

По данным ЭЭГ, наиболее типичным для больных в раннем восстановительном периоде ИИ явилась межполушарная асимметрия со снижением суммарной мощности спектра в альфа-диапазоне в пораженном полушарии и возрастание мощности тета-активности в проекции ишемического очага. После проведенного лечения у больных контрольной группы, как правило, наблюдалась тенденция к сглаживанию межполушарной асимметрии и уменьшению выраженности тета-активности. В то время как у больных основной группы, получавших кортексин, регистрировалось значительное увеличение мощности спектра в альфа-диапазоне преимущественно в здоровом полушарии ($p < 0,05$), а также заметное уменьшение выраженности медленно-волновой активности и острых волн в проекции ишемического очага.

Таблица 1. Динамика клинико-неврологических показателей на фоне комплексного лечения, в % ($M \pm m$)

Проявление	Основная группа ($n=35$)		Контрольная группа ($n=33$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Снижение памяти и внимания	94,3±3,9	42,9±8,4**	90,9±5,0	69,7±8,0
Головная боль	74,3±7,4	51,4±8,4*	78,8±7,1	57,6±8,6*
Головокружение (несистемное)	97,1±2,8	54,3±8,4**	90,9±5,0	63,6±8,4*
Нарушение ночного сна	62,9±8,2	45,7±8,4	66,7±8,2	51,5±8,7
Страх, тревога, слабодушие	42,9±8,4	8,6±4,7**	39,4±8,5	27,3±7,8
Мышечная спастичность	28,6±7,6	17,1±6,3*	33,3±8,2	27,3±7,8
Пирамидная недостаточность	31,4±7,8	22,9±7,1	30,3±8,0	24,2±7,5
Мозжечковые расстройства	20,9±6,8	11,4±5,4	24,2±7,5	18,2±6,7
Нарушения ходьбы	22,9±7,1	20,0±6,8	27,3±7,8	24,2±7,4

Примечание. * — достоверность различий с показателем до лечения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 2. Количественная оценка клинической эффективности кортексина ($M \pm m$), баллы

Группа	Индекс Бартель		Шкала Orgogozo		Оригинальная шкала	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная, $n=35$	75,2±4,1	92,9±5,5*	71,5±3,9	90,3±5,7*	41,4±1,4	46,8±1,7
Контрольная, $n=33$	76,5±4,1	82,8±4,6	70,7±3,8	77,8±4,2	40,6±1,4	43,2±1,6

Примечание. * — достоверность различий с показателем до лечения: $p < 0,05$.

Таблица 3. Изменения нейропсихологических показателей на фоне комплексного лечения ($M \pm m$)

Метод исследования	Основная группа, $n=35$		Контрольная группа, $n=33$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Вербальные ассоциации, количество слов:				
животные	8,5±3,2	15,9±5,1*	8,7±3,3	10,5±4,1
глаголы	10,4±4,1	15,3±4,9	10,2±3,9	11,4±4,2
Тест Шульте, с	80,3±9,8	62,1±8,1	81,5±9,9	76,4±8,3
Тест «10 слов», количество воспроизведенных слов	4,9±2,3	8,7±3,3*	5,0±2,4	6,4±2,8

Примечание. * — достоверность различий с показателем до лечения: $p < 0,05$.

При исследовании церебральной гемодинамики, по данным ТКДГ, у больных обеих групп достоверных статистически значимых положительных изменений не определялось.

По окончании лечения улучшение общего состояния отмечено у 27 (77,1%) больных основной группы, у 8 (22,9%) состояние не изменилось. Показатели в контрольной группе составили соответственно: улучшение у 18 (54,5±8,7%) больных, без изменений у 16 (48,5±8,7%) пациентов. Побочных реакций на медикаменты отмечено не было.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что применение кортексина положительно вли-

яет на когнитивные функции и нейродинамические церебральные процессы, это подтверждается достоверным возрастанием скорости и эффективности выполнения нейропсихологических тестов, умственной работоспособности, памяти и концентрации внимания. У больных в раннем восстановительном периоде ИИ, получавших кортексин, происходит более значительное по сравнению с группой контроля восстановление нарушенных функций. В динамике лечения кортексином наблюдалось улучшение биоэлектрической активности головного мозга, что проявляется увеличением альфа-активности и уменьшением выраженности медленно-волновой активности и острых волн в проекции ишемического очага.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М 2001; 328.
2. Гусев Е.И. и др. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии. Журн неврол и психиат 1999;99:5:55—61.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Медицинская карта стационарного больного. М 1990; 1—44.
4. Кобанцев Ю.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропиллом. Неврол вестн (Казань) 2001; 33:6:59—60.
5. Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. Ст-Петербург: Наука 2006; 224.
6. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротекторная терапия. Дифференцированный подход. Ст-Петербург: ВМА 2002.
7. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Журн неврол и психиат (спецвыпуск «Цереброваскулярная патология и инсульт») 2007; 25—27.
8. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни. М: МЕДпресс-информ 2007; 551.
9. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионов В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М: Медицинская книга 2005; 248.
10. Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства. Журн неврол и психиат (спецвыпуск «Цереброваскулярная патология и инсульт») 2007; 44—45.
11. Tadecola C. Mechanisms of cerebral Ischemic damage. Cerebral Is. W. Walz (ed.). New Jersey: Humana Press 1999; 3—33.
12. Kasner Scott E., Gorelic Philip B. Prevention and treatment of ischemic stroke. USA, Elsevier inc. 2004; 416.
13. Orgogozo J.M., Darigues J.F. Acute Brain Ischemia. Medical and Surgical Therapy. New York: Raven Press 1986; 282—289.