

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

Обследованы и пролечены 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 10 мг (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

исследованиях, – двигательные и чувствительные расстройства, нарушения со стороны сферы черепно-мозговых нервов (ЧМН) и нарушения высших мозговых функций.

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

Пациенты распределены на 3 группы путем простой открытой рандомизации с использованием рандомизационной таблицы. Первая группа, 35 человек, средний возраст $59,8 \pm 1,2$ года, получали инъекции Кортиксина 10 мг внутримышечно 1 раз в сутки утром (8.00). Вторая группа, 34 человека, средний возраст $60,3 \pm 1,1$ года, – этим пациентам вводили Кортиксин® по 10 мг внутримышечно 2 раза в сутки утром (8.00) и вечером (20.00). Третья группа, 33 человека, средний возраст $59,5 \pm 1,1$ года, – этим пациентам вводили препарат сравнения церебролизин по 10 мл внутривенно 1 раз в сутки утром (8.00). Пациенты всех групп получали унифицированную базисную терапию, включающую дезагреганты, антикоагулянты, гипотензивные и сосудистые препараты, осмотические диуретики. Группы обследованных пациентов сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям и локализации очага инсульта (табл. 1, 2).

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; T.Brott, H.Adams, 1989). Степень функционального восстановления, уровень социальной адаптации и бытовой активности оценивались по шкале Бартел (F.Machoney, D.Barthel, 1965) [9]. Оценка эффективности терапии проводилась при поступлении (1-е сутки), после окончания введения препаратов (11-е сутки) и на 21-е сутки. Статистическая обработка материалов исследования – 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 χ^2 . Статистически значимым считали значение $p < 0,05$. Указанные аналитиче-

Таблица 3. Динамика показателей неврологического статуса ($M \pm m$) по Оригинальной шкале и шкале NIHSS у больных групп исследования

Группа	Сроки обследования	Оригинальная шкала	NIHSS
Церебролизин 10 мл (n=33)	До лечения	$37,1 \pm 0,60$	$12,1 \pm 0,60$
	11-е сутки	$39,7 \pm 0,30^*$	$8,8 \pm 0,60^*$
	21-е сутки	$42,2 \pm 0,40^*$	$6,0 \pm 0,50^*$
Кортиксин® 10 мг (n=35)	До лечения	$37,8 \pm 0,50$	$11,4 \pm 0,60$
	11-е сутки	$41,5 \pm 0,20^{*#}$	$6,8 \pm 0,40^{*#}$
	21-е сутки	$43,9 \pm 0,30^{*#}$	$3,7 \pm 0,30^{*#}$
Кортиксин® 20 (10+10) мг (n=34)	До лечения	$37,9 \pm 0,30$	$11,5 \pm 0,50$
	11-е сутки	$42,5 \pm 0,0^{*#}$	$5,0 \pm 0,40^{*#}$
	21-е сутки	$45,0 \pm 0,30^{*#}$	$2,5 \pm 0,30^{*#}$

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

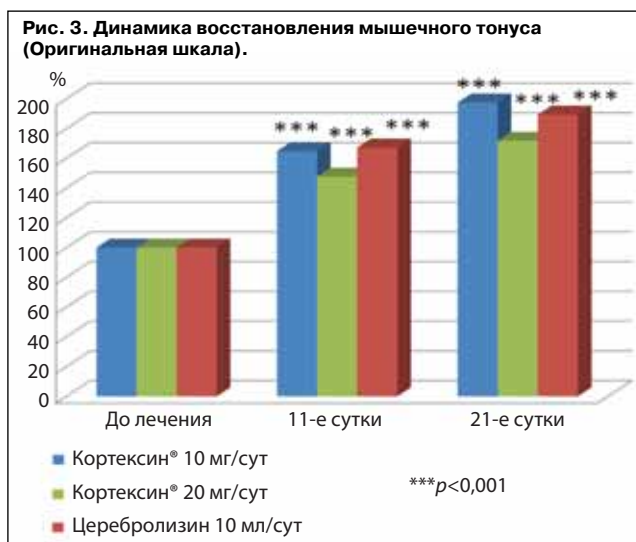
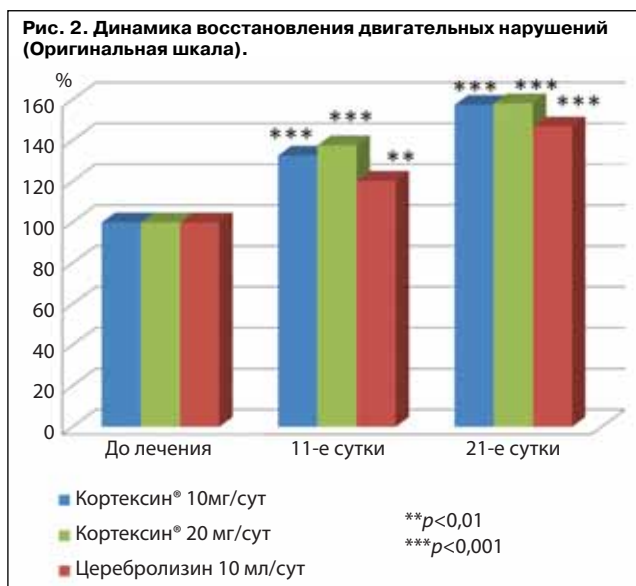
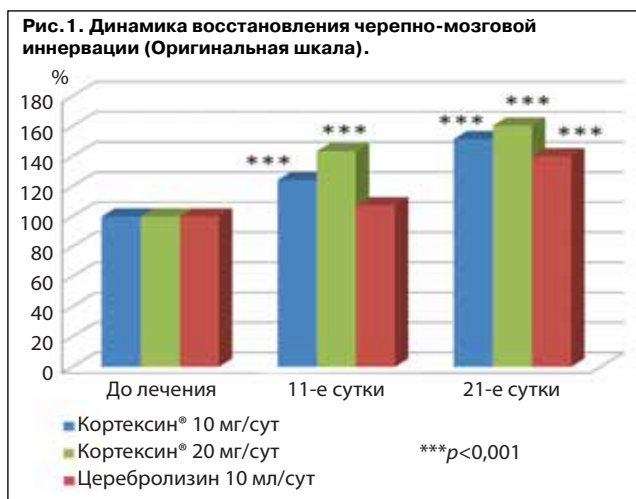
ские вычисления проводились на персональном компьютере – пакет универсальных программ Биостат и Statistica v.6.

Результаты и их обсуждение

Динамика изменений показателей неврологического дефицита

(в баллах) по шкалам Оригинальная и NIHSS представлена в табл. 3.

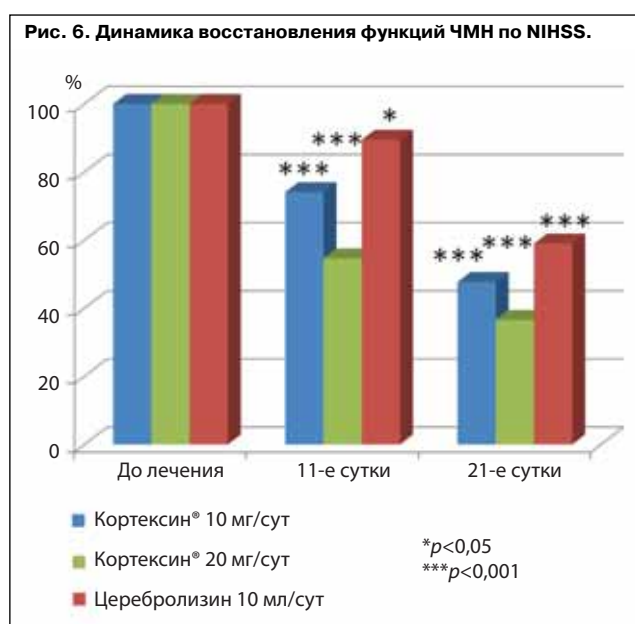
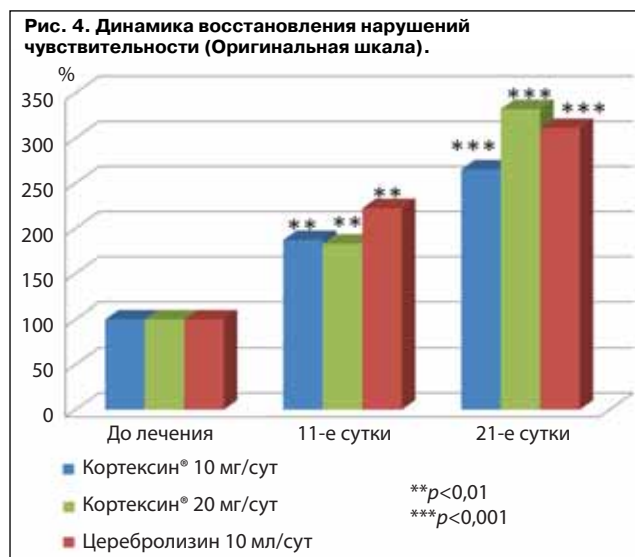
Полученные данные свидетельствуют, что уменьшение выраженности неврологического дефицита наблюдается во всех 3 группах больных. Однако показатели восстановления неврологического де-



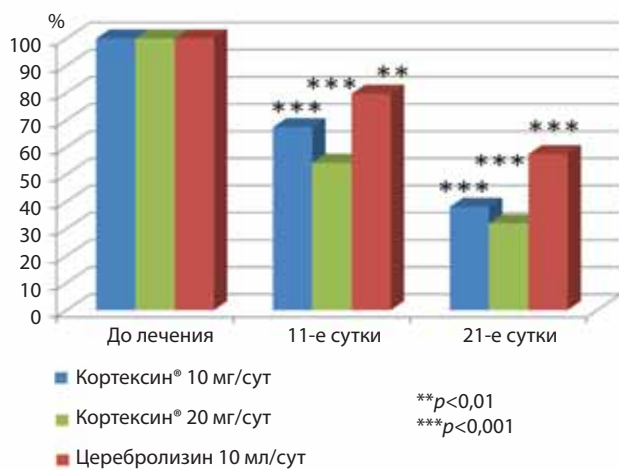
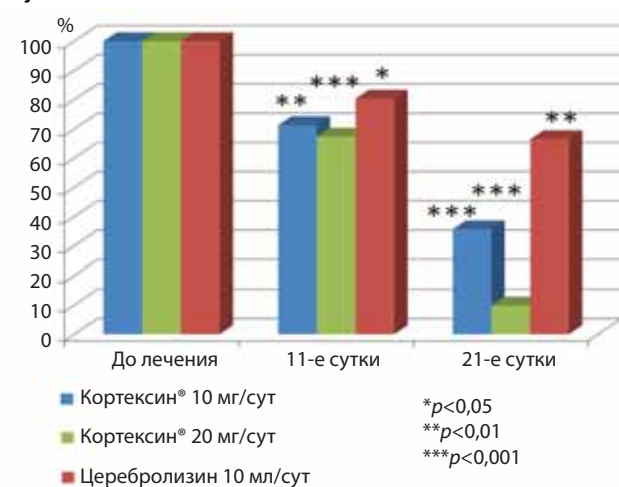
фицита при лечении церебролизином ниже, чем при лечении Кортексином в исследуемых дозах. При этом лучший эффект наблюдается на фоне лечения Кортексином в дозе 20 (10+10) мг/сут.

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

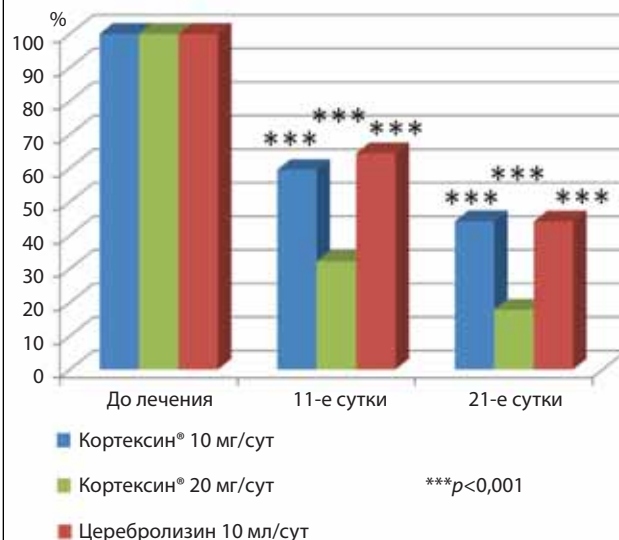


Манна–Уитни) по данным Оригинальной шкалы выявлено, что Кортексин® лучше влияет на восстановление функций черепно-мозговой иннервации ($p < 0,01$), силы в конечностях ($p < 0,05$) уже на 11-е сутки и восстановление мышечного тонуса ($p < 0,01$) к 21-м суткам. Что касается восстановления чувствительности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

Рис. 7. Динамика восстановления двигательных нарушений по NIHSS.**Рис. 8. Динамика восстановления нарушений чувствительности по NIHSS.**

то в отношении этих нарушений 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-е сутки) и между такими функциями, как сила в верхней и нижней конечностях (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-

Рис. 9. Динамика восстановления речи (NIHSS).

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

При анализе динамики 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 10 мг/сут, у 9% больных выявлена умеренная зависимость. В группах пациентов, получавших Кортексин® по 20 (10+10) мг/сут и церебролизин по 10 мл/сут, у 6% больных выявлена умеренная зависимость, а у 3% – полная зависимость от окружающих.

К 11-м суткам выраженная зависимость преобладает у пациентов, пролеченных церебролизином, 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 $\pm$ m)

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

* $p < 0,001$ (по отношению к 1-м курсам); ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ (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 использование 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 Кортексин® в дозе 20 (10+10) мг/сут 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, снижения 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 (Spec. 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., Мешикова 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., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор, 2002; с. 205–24.

