

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Резюме

Острые нарушения мозгового кровообращения являются в настоящее время важнейшей медико-социальной проблемой. Они становятся одной из основных причин стойкой утраты нетрудоспособности. Учитывая рост заболеваемости инсультом в трудоспособном возрасте, изучение этой проблемы, несомненно, приобретает все более важное значение. Применение в лечении ишемического инсульта цитопротекторов приводит к статистически значимому уменьшению неврологического дефицита, повышению уровня социальной и бытовой адаптации и качества жизни пациентов. Авторы приводят результаты собственного клинического исследования эффективности препарата Мексикор® у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: цитопротекция, инсульт, неврологический дефицит.

Abstract

Acute cerebral blood flow disturbances now are the most important medical and social problem. They become a major cause of permanent loss of disability. Given the rising incidence of stroke in working age, it certainly is important. Use of cytoprotector in the treatment of patients with ischemic stroke leads to a statistically significant decrease of neurological deficit, improvement of social and domestic adaptation levels and quality of life. The authors present the results of their own clinical research on the effectiveness of the drug Mexicor® in patients with acute ischemic stroke.

Key words: cytoprotection, stroke, neurological deficit.

Проблема лечения больных с цереброваскулярными заболеваниями в настоящее время очень актуальна. Лишь за последние пять лет в Российской Федерации от болезней системы кровообращения умерли более 6 млн человек, а поражения головного мозга сосудистого генеза занимают 2-е место среди патологий сердечно-сосудистой системы (39%) и в общей структуре смертности населения (23,4%) [2, 6]. Большое социальное значение имеет «омоложение» инсульта, увеличение его распространенности среди лиц трудоспособного возраста, которые уже составляют 1/3 среди всех больных инсультом. В целом показатели заболеваемости и смертности от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в трудоспособном возрасте выросли за последние 10 лет более чем на 30% [1, 3, 7]. Главной целью оказания помощи является обеспечение всем больным с ОНМК доступа к этапной квалифицированной медицинской помощи, основанной на данных доказательной медицины — от специализированного отделения для лечения инсульта в остром периоде до полноценной реабилитации и первичной и вторичной профилактики.

Патогенез церебральной ишемии сегодня достаточно подробно изучен и включает многочисленные звенья. Развитие острой церебральной ишемии запускает каскад патобиохимических реакций, которые вызывают повреждение и гибель нейронов.

Методы регионарного и системного тромболитика, позволяющие экстренно восстанавливать церебральный кровоток, обеспечивают восстановление жизнеспособности и функциональные возможности мозга. Однако процент больных, которым может быть проведен эффективный тромболитик, невелик. Поэтому другим подходом в лечении острой ишемии мозга остается цитонейропротекция. Механизм действия цитопротекторов включает в себя улучшение клеточного энергетического метаболизма и уменьшение содержания пероксидов в сосудистой стенке и крови. Использование цитопротекторов способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической «полутени» и торможению отсроченной гибели нейронов [4, 5]. Наибольшей эффективностью, отсутствием токсичности и минимальными побочными эффектами характеризуются производные 3-оксипиридина. Наиболее перспективным в этом направлении является отечественный препарат Мексикор® (ООО «ЭкоФармИнвест»).

Сотрудниками кафедры нервных болезней и психиатрии Медицинского института ФБГОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева на базе первичного сосудистого отделения МУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи проведено исследование эффективности цитопротекторной терапии у

больных в остром периоде ишемического инсульта на фоне применения препарата Мексикор®.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 120 пациентов. Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст пациента от 18 до 75 лет включительно; 2) впервые возникший ишемический инсульт полушарной локализации, подтвержденный при компьютерной томографии головы; 3) давность развития неврологической симптоматики не более 48 ч; 4) тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS ≥ 2 и < 20 баллов; 5) уровень сознания от ясного до сомноленции.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: исследуемые (группы А и В) и контрольная (группа С). Группа А объединяла 40 пациентов, которые параллельно с традиционной при ишемическом инсульте терапией (сульфат магния, глицин, ацетилсалициловая кислота, гипотензивные препараты, гепарин) получали препарат Мексикор® по следующей схеме: 300 мг внутривенно капельно 2 раза в день в течение первых 7 суток наблюдения, затем по 100 мг 3 раза в день внутримышечно в течение следующих 7 суток наблюдения. Пациенты группы В ($n = 40$) получали стандартную терапию + препарат Мексикор® по 450 мг внутривенно капельно 2 раза в день на протяжении 7 дней, затем по 200 мг внутримышечно 2 раза в день следующие 7 суток. В контрольную группу вошли 40 пациентов, получавшие только традиционную терапию.

Пациентам, включенным в исследование, в 1-й день поступления и в динамике проводилось клиническое обследование с изучением соматического статуса и специализированное неврологическое обследование. Всем пациентам на 1-й, 8-й и 15-й день лечения проводилось обследование с помощью специальных адаптированных шкал, методик и индексов: «National Institutes of Health Stroke Scale» (NIHSS), «Mini-Mental State Examination» (MMSE), «10 слов», «Рисование часов», Бартел, Рэнкин, Оргогозо, индекса функциональной независимости.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что в 1-е сутки у пациентов всех групп наблюдался умеренный уровень неврологических нарушений в баллах по шкале NIHSS (А — $7,2 \pm 0,12$; В — $7,9 \pm 0,13$ и С — $7,4 \pm 0,11$). На 8-е сутки значение суммарного балла по шкале NIHSS для пациентов групп А и В было значительно ниже, чем у пациентов группы С ($4,3 \pm 0,11$; $3,1 \pm 0,14$ и $6,3 \pm 0,05$; различия достоверны с $p < 0,005$). К 15-м суткам у пациентов группы А отмечалось снижение среднего балла на

Группа	1-е сутки	8-е сутки	15-е сутки
А	$7,2 \pm 0,12$	$4,3 \pm 0,11^{**}$	$2,2 \pm 0,12^*$
В	$7,9 \pm 0,13$	$3,1 \pm 0,14^{**}$	$2,1 \pm 0,09^*$
С	$7,4 \pm 0,11$	$6,3 \pm 0,05$	$4,5 \pm 0,08^*$

* — различия достоверны с $p < 0,005$; ** — различия достоверны с $p < 0,0005$.

Таблица 1. Динамика среднего балла по методике NIHSS ($M \pm m$)

$69,4\%$ (по сравнению с 1-ми сутками), у пациентов группы В — на $73,4\%$, тогда как в группе С — только на $39,2\%$ (табл. 1).

Таким образом, сравнительный анализ динамики восстановления нарушенных вследствие ишемического инсульта неврологических функций показал, что регресс неврологического дефицита более значим на фоне приема препарата Мексикор®. Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию ишемического инсульта способствует более раннему и выраженному регрессу неврологического дефицита.

По методике Оргогозо, у пациентов, принимавших препарат Мексикор®, более выражены положительные изменения состояния двигательной сферы по сравнению с группой С. Улучшение сопровождается уменьшением суммарного балла, а балл Оргогозо по мере выздоровления и реабилитации пациентов увеличивается. На начальном этапе исследования средние значения суммарного балла между группами А, В и С практически не отличались, составляя $66 \pm 1,6$, $66,2 \pm 1,2$ и $65,1 \pm 0,9$ соответственно. На 8-е сутки был зафиксирован рост суммарного балла, более выраженный в группе В ($88,7 \pm 1,7$). На 15-е сутки прирост показателей по шкале Оргогозо в группе А составил 32% (по сравнению с 1-ми сутками), в группе В — $41,7\%$, в то время как в группе С динамика показателей была менее значимой — увеличение произошло на $16,3\%$ (различия достоверны с $p < 0,04$).

Состояние когнитивной сферы и динамику восстановления мнестических нарушений у пациентов с ишемическим инсультом оценивали по методике MMSE (Mini-Mental State Examination). Исходно уровень когнитивных нарушений во всех группах не отличался ($21,2 \pm 1,6$; $21,1 \pm 0,9$; $21,6 \pm 1,3$). На 15-е сутки общий балл по методике MMSE в группах А и В имел четкую тенденцию к увеличению соответственно

Группа	1-е сутки	8-е сутки	15-е сутки
А	$21,2 \pm 1,6$	$23,9 \pm 1,2$	$27,8 \pm 0,8^*$
В	$21,1 \pm 0,9$	$25,7 \pm 0,7$	$27,9 \pm 0,8^*$
С	$21,6 \pm 1,3$	$22,5 \pm 0,9$	$24,6 \pm 0,7$

* — различия достоверны с $p < 0,005$.

Таблица 2. Общий балл по методике MMSE ($M \pm m$)

Группа	1-е сутки	8-е сутки	15-е сутки
A	3,8 ± 0,18	5,0 ± 0,12*	6,7 ± 0,14**
B	3,7 ± 0,19	5,6 ± 0,21*	6,9 ± 0,18**
C	3,7 ± 0,11	4,5 ± 0,14	5,5 ± 0,09**

* — различия достоверны с $p < 0,005$; ** — различия достоверны с $p < 0,0005$.

Таблица 3. Увеличение объема непосредственного воспроизведения у пациентов с ишемическим инсультом ($M \pm t$)

на 31,1% и 32,2%, в то время как в группе С — только на 13,9% (различия достоверны с $p < 0,005$). Таким образом, применение препарата Мексикор® достоверно улучшает суммарные показатели когнитивных функций, что отражено в табл. 2.

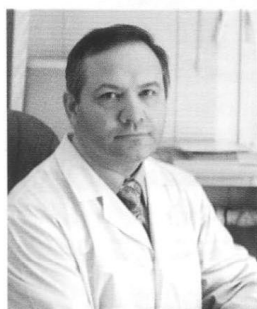
При анализе методики «10 слов» нарушение кратковременной памяти в виде снижения объема непосредственного воспроизведения информации наблюдалось у всех пациентов как в исследуемых, так и контрольной группах (табл. 3).

К концу периода наблюдения указанный показатель увеличился до нормальных значений (≥ 7 слов) у 17 (42,5%) пациентов группы А, 24 (60%) группы В и 10 (25%) группы С. В целом, по окончании лечения препаратом Мексикор® у пациентов с ишемическим инсультом увеличился объем непосредственного воспроизведения информации с $3,8 \pm 0,18$ до $6,7 \pm 0,14$ (на 76,3% по сравнению с 1-ми сутками) в группе А и с $3,7 \pm 0,19$ до $6,9 \pm 0,18$ (на 86,5%) в группе В. В отличие от группы больных, дополнительно принимавших препарат Мексикор®, у пациентов контрольной группы наблюдалось менее существенное улучшение состояния к моменту завершения исследования. В среднем в этой группе объем непосредственного воспроизведения информации уве-

личился с $3,7 \pm 0,11$ до $5,5 \pm 0,09$ (48,6%), различия достоверны ($p < 0,0005$).

Результаты теста «Рисование часов» подтверждают данные рассмотренных ранее методик в отношении восстановления когнитивных нарушений. Средняя оценка по тесту «Рисование часов» на фоне приема препарата Мексикор® в 1-й схеме (группа А) увеличилась с $5,9 \pm 0,3$ до $9,1 \pm 0,4$ балла к концу периода наблюдения. При использовании Мексикора® по 2-й схеме (группа В) динамика когнитивной сферы по тесту «Рисование часов» носит более выраженную положительную направленность в первой части исследования: повторный осмотр пациента проводился на 8-е сутки пребывания в стационаре. Средний балл по данной методике увеличился с $5,3 \pm 0,2$ до $8,8 \pm 0,14$ балла на промежуточном этапе на 8-е сутки, затем до $9,2 \pm 0,41$ балла при завершающем обследовании на 15-е сутки наблюдения. В группе С по результатам данной методики также отмечается положительная динамика состояния когнитивной сферы, но она менее выражена: средний балл увеличился с $6 \pm 0,4$ до $7,2 \pm 0,5$.

Анализируя полученные с помощью индекса Бартела результаты, можно заключить, что при приблизительно одинаковых исходных данных суммарного балла в основных группах и контрольной на 15-е сутки более значительное улучшение произошло в группах А и В. Статистически значимое увеличение показателя наблюдалось в группе А на 50,8% и в группе В на 81%, а в контрольной группе показатель увеличился лишь на 25%, различия между группами достоверны ($p < 0,01$). Таким образом, более половины пациентов на фоне применения препарата Мексикор® достигли уровня легкой зависимости или полной независимости от посторон-



А.А. Михайлов,
заместитель начальника по
клинико-экспертной работе
2-го Центрального военно-
клинического госпиталя
им. П.В. Мандрыка, Москва, д.м.н.

Острые нарушения кровообращения, в каком бы органе они ни возникали, запускают патогенетическую цепочку схожих событий: дефицит энергоемких субстанций, угнетение окислительного фосфорилирования и накопление продуктов анаэробного гликолиза, дегенерационные изменения органелл, активация перекисного окисления липидов, повреждение клеточной мембраны и, в конечном счете, нарушение функционирования и гибель клетки. Сохранить и как можно быстрее восстановить жизнеспособность ишемизированных тканей призваны цитопротекторы, в частности препарат Мексикор®. Оптимальным представляется использова-

ние традиционной терапии и препарата Мексикор® по схеме: в острейшем периоде следует вводить по 450 мг препарата внутривенно капельно 2 раза в день в течение 7 дней, затем по 200 мг внутримышечно 2 раза в день в последующие 7 суток с дальнейшим переходом на пероральный прием по 1 капсуле препарата Мексикор® (100 мг) 3 раза в день в течение 1–2 месяцев в раннем восстановительном периоде инсульта. **Очень важен последующий прием препарата в дозе 300 мг/сут (по 1 капсуле 3 раза в день) в течение года — это обеспечивает вторичную профилактику инсульта.**

Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию больных с ишемическим инсультом снижает выраженность неврологических нарушений в остром периоде (раннее восстановление двигательных, чувствительных и координаторных функций, способности к ходьбе), улучшает качество жизни и течение реабилитационного периода, уменьшает риск развития рецидива и осложнений инсульта.

ней помощи, а в группе контроля этого удалось добиться лишь 7 (17,5%) пациентам.

По данным шкалы Рэнкин, отмечается положительная динамика изменения способности к жизнедеятельности и независимости пациентов. Согласно данной методике, применение Мексикора® в остром периоде ишемического инсульта снижает оценку по шкале Рэнкин, что означает меньшую зависимость пациента от посторонней помощи, уменьшение степени нарушения жизнедеятельности больного. При поступлении в стационар у больных группы А среднее значение суммарного балла составляло $3,2 \pm 0,08$, в группе В — $3,5 \pm 0,04$ и в группе С — $3,2 \pm 0,07$. После проведенного лечения среднее значение оценки по шкале Рэнкин у больных, получающих Мексикор® по 1-й схеме, составило $1,6 \pm 0,11$; по 2-й схеме — $1,1 \pm 0,05$; в контрольной группе — $2,6 \pm 0,03$ ($p < 0,0005$). Отмечалось достоверное снижение балла на 50% у пациентов группы А, на 68,6% — у пациентов группы В; в группе С столь значимой динамики не наблюдалось (разница 18,75%). Таким образом, применение препарата Мексикор® в остром периоде ишемического инсульта снижает оценку по шкале Рэнкин, что означает меньшую зависимость пациента от посторонней помощи, уменьшение степени нарушения жизнедеятельности больного.

Было проведено изучение степени зависимости пациента в повседневной жизни по шкале функциональной независимости. Повышение среднего балла по указанной шкале соответствует улучшению качества жизни пациента вследствие большей независимости в жизнедеятельности и в быту. При оценке суммарного балла по данной методике в остром периоде ишемического инсульта его исходный уровень во всех группах существенно не отличался. На 15-е сутки у пациентов, получающих Мексикор® по 1-й схеме, показатель увеличился на 43,2%, по 2-й схеме — на 52,8%, в то время как в контрольной группе — только на 29%, различия между группами достоверны ($p < 0,01$). Эти данные подтверждают факт более высокого удельного веса пациентов опытных групп по сравнению с контрольной, у которых на фоне лечения препаратом Мексикор® наблюдался регресс неврологического дефицита.

Выводы

В результате проведенного исследования получены статистически достоверные различия, позволяющие утверждать о достоверном положительном влиянии препарата Мексикор® с цитопротективным эффектом на неврологический дефицит при ишемическом инсульте. По методике Оргогозо, у пациентов, принимавших Мексикор®, более выражены положительные изменения состояния двигательной сферы по сравнению с группой контроля.

Отмечена положительная динамика по показателям шкалы NIHSS. Было выявлено положительное влияние быстрого и уверенного восстановления пораженных функций на психическое состояние пациента. Согласно результатам проведенного обследования с помощью индекса Бартела, более половины пациентов на фоне применения Мексикора® добились уровня легкой зависимости или полной независимости от посторонней помощи. Мексикор® показал выраженный дозозависимый эффект. При использовании препарата по схеме в суточной дозе 900 мг имеется достоверно более выраженная положительная направленность в динамике когнитивной сферы и регресса неврологической симптоматики, что подтверждается проведенными методами исследования.

Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о необходимости использования цитопротекторных средств в терапии острых форм нарушений мозгового кровообращения, которые могут существенно замедлить или предотвратить пролонгирование процесса ишемической деструкции мозга. Наиболее перспективным представляется использование препарата Мексикор® на фоне традиционной терапии инсульта по следующей схеме: в острейшем периоде по 450 мг внутривенно капельно 2 раза в день на протяжении 7 дней, затем по 200 мг внутримышечно 2 раза в день следующие 7 суток с последующим переходом на пероральный прием по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 1–2 месяцев в раннем восстановительном периоде инсульта. Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию больных с ишемическим инсультом снижает выраженность неврологических нарушений в острой фазе и улучшает течение реабилитационного периода.

Р

Список литературы

1. Виленский Б.С. Инсульт – современное состояние проблемы // Неврологический журнал. 2008. № 2. С. 4–10.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 8. С. 4–10.
3. Скворцова В.И., Соколов К.В., Шамалов Н.А. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 11. С. 57–64.
4. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006. 404 с.
5. Современный подход к цитопротекторной терапии. Под ред. Ю.Б. Белоусова. Метод. пособие для врачей. 2009. 30 с.
6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352 с.
7. Юденкова О.А., Жуков В.А. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии // Врач. 2006. № 5. С. 67–70.