



УДК 616-085.831-005.4

ВЛИЯНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

INFLUENCE CYTOPROTECTIVE THERAPY ON THE NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Т.А. Усанова
T.A. Usanova

*ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»
Медицинский институт, кафедра нервных болезней и психиатрии
Россия, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68*

*FGBEA VPO «Mordovia State University named after N.P. Ogareva»
Institute of Medicine, Department of Nervous Diseases and Psychiatry
Russia, 430005, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshevik St., 68*

E-mail: tasha1025@mail.ru

Ключевые слова: Цереброваскулярные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, цитопротекторная терапия, Мексикор®.

Key words: Cerebrovascular diseases, acute stroke, stroke, cytoprotective therapy, Meksikor®.

Аннотация. Цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в нашей стране. Ежегодно в России регистрируется более 450 тысяч новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга продолжает расти, при этом наблюдается «омоложение» инсульта с увеличением его распространенности среди лиц трудоспособного возраста, которые уже составляют 1/3 от всех больных инсультом. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения.

В России уровень инвалидизации через год после перенесенного инсульта колеблется от 76 до 85%, что превышает соответствующие показатели в странах Западной Европы, где они составляют 25–30%. Не более чем у 10–20% выживших в дальнейшем восстанавливается уровень повседневной активности, который был до заболевания. По данным Национального регистра инсульта, 31% пациентов, перенесших инсульт, требуется посторонняя помощь, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь около 20% выживших больных возвращаются к прежнему уровню жизнедеятельности. Применение в лечении ишемического инсульта цитопротекторов приводит к статистически значимому уменьшению неврологического дефицита, повышению уровня социальной и бытовой адаптации и качества жизни пациентов. Автор приводит результаты собственного клинического исследования эффективности препарата Мексикор® на неврологическую симптоматику у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Resume. Cerebrovascular diseases are one of the leading causes of morbidity, mortality and disability in our country. Every year in Russia is registered more than 450 000 new cases of acute stroke. The prevalence of the cerebrovascular diseases continues to grow, while there is a «rejuvenation» of the stroke with an increase of its prevalence among people of working age, which already account for 1/3 of all stroke patients. Stroke is the leading cause of disability in the population.

In Russia, the level of disability in one year after a stroke varies from 76 to 85%, which is higher than the corresponding indicators in Western Europe, where they account for 25–30%. Not more than 10–20% of the survivors later have their level of daily activity restored, which was before the disease. According to the National Stroke Registry, 31% of stroke patients requires assistance, 20% can not walk independently. Only around 20% of the surviving patients returned to their previous level of activity. The use in the treatment of ischemic stroke cytoprotectors leads to a statistically significant reduction in neurological deficit, raise the level of social and domestic adaptation and quality of life. The author cites the results of our clinical studies of the effectiveness of the drug on Meksikor® neurological symptoms in patients with acute ischemic stroke.

Введение

Развитие острой церебральной ишемии запускает каскад патологических биохимических реакций, в итоге вызывающих повреждение и гибель нейронов. Современные патогенетические представления позволили предположить схему последовательных этапов «ишемического каскада» на основе их причинно-следственных связей, возможностей и эффективности проводимой терапии:

1-й этап – снижение мозгового кровотока;

- 2-й этап – глутаматная «эксайтотоксичность»;
- 3-й этап – внутриклеточное накопление ионов кальция;
- 4-й этап – активация внутриклеточных ферментов;
- 5-й этап – повышение синтеза оксида азота (II) и развитие оксидантного стресса;
- 6-й этап – экспрессия генов;
- 7-й этап – «отдаленные» последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера);
- 8-й этап – апоптоз.

На каждом этапе «ишемического каскада» возможно терапевтическое вмешательство, и чем на более раннем этапе оно произойдет, тем большего эффекта следует ожидать от проводимого лечения [Меркушкина и др., 2005]. Но оказание квалифицированной медицинской помощи на ранних сроках развития острого нарушения мозгового кровообращения ограничено множеством факторов, одним из которых, если не самым главным, является фактор времени. Это время от начала возникновения симптомов инсульта до госпитализации в стационар, включающее в себя вызов бригады скорой медицинской помощи и транспортировку. Кроме того, определенное время требуется уже после госпитализации пациента в отделение на проведение комплексного обследования, дифференциальной диагностики типа инсульта. Таким образом, далеко не всегда можно уложиться в так называемое «терапевтическое окно», объединяющее первый этап «ишемического каскада» и дающее пациенту шанс на максимально полное восстановление. Поэтому не менее важное значение имеет разработка и изучение эффективных терапевтических мероприятий и механизмов воздействия на 2-й и последующие этапы ишемического повреждения головного мозга.

Вклад свободнорадикальных реакций в повреждение мозга при нарушении кровообращения общеизвестен. Превращение 0.1% метаболизируемого нейронами кислорода в супероксидный анион-радикал является токсичным для мозговой ткани. Состояние ткани мозга, при котором повышенный уровень активных форм кислорода (АФК) не компенсируется системой антиоксидантной защиты, называется оксидантным стрессом [Суслина и др., 2009]. Развитие оксидантного стресса возможно в условиях как недостаточности, так и избыточности кислорода. Он играет одну из ведущих ролей в патогенезе ишемического инсульта и развивается уже в первые часы ишемии. В патогенезе ишемии мозга оксидантный стресс, гиперпродукция свободных радикалов и других АФК, продуктов ПОЛ, играют роль необходимого звена в процессе активной деструкции мембран и гибели нейронов [Новикова и др., 2006]. А мозговая ткань обладает особой уязвимостью перед свободнорадикальными агентами из-за высокого содержания в мембранах нервных клеток легкоокисляемых полиненасыщенных жирных кислот (преимущественно арахидоновой и декозогексаеновой), которые служат мишенью для АФК, наличием катализаторов-ионов меди и железа, а также низкой активностью специализированных ферментных систем и недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов. Потому обоснованным направлением в лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения на уровне нейропротекции является применение препаратов с антиоксидантной активностью [Суслина и др., 2007].

Мексикор® (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) является гетероциклическим антиоксидантом. Он ингибирует реакции перекисного окисления липидов, уменьшает вязкость мембраны, модулирует активность связанных с ней белков и рецепторных комплексов, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембраны, улучшая синаптическую передачу и транспорт нейрометаболитов. Также Мексикор® обладает ноотропными свойствами, улучшая метаболизм мозга, микроциркуляцию и гемореологию в силу своего мембранопротективного влияния и на клетки крови (эритроциты, тромбоциты) [Болдырева и др., 2005].

Цель

Цель исследования – изучить влияние препарата Мексикор® по 6 мл (300 мг) внутривенно капельно 2 раза в день в течение 7 дней, затем по 2 мл (100 мг) внутримышечно 3 раза в день в течение 7 дней на неврологическую симптоматику в остром периоде ишемического инсульта по результатам использованных в исследовании методик.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние препарата Мексикор® на неврологическую симптоматику в остром периоде ишемического инсульта, на уровень повседневной зависимости пациентов, социальную адаптацию и качество жизни.
2. Оценить влияние препарата Мексикор® в комплексной терапии больных с ишемическим инсультом на выраженность неврологических нарушений и течение раннего реабилитационного периода.

Материалы и методы

На базе кафедры нервных болезней и психиатрии Медицинского института Мордовского государственного университета проведено исследование динамики неврологического дефицита у больных в остром периоде ишемического инсульта на фоне применения препарата Мексикор®. Для этого были сформированы 2 группы пациентов согласно критериям включения в исследование:

- 1) возраст пациентов, не имеющих угнетения сознания глубже сомноленции, от 18 до 75 лет;
- 2) впервые возникший ишемический инсульт полушарной локализации, подтвержденный при компьютерной томографии головы с давностью развития симптоматики не более 48 часов, тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS от 2 до 20 баллов.

Из факторов риска у пациентов наблюдались артериальная гипертензия, дислипидемия и гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, сочетание нескольких факторов. Пациентам проводилось клиническое и неврологическое обследование, биохимический анализ крови, компьютерная томография головного мозга. В неврологическом статусе отмечались двигательные и чувствительные расстройства, речевые, когнитивные и эмоциональные расстройства различной степени выраженности.

Пациенты группы контроля (n=40) получали стандартную терапию: сульфат магния, глицин, ацетилсалициловую кислоту, гипотензивные препараты, гепарин. Пациенты исследуемой группы (n=40) помимо стандартной терапии получали препарат Мексикор® по 6 мл (300 мг) внутривенно капельно 2 раза в день в течение 7 дней, затем по 2 мл (100 мг) внутримышечно 3 раза в день в течение 7 дней. Всем пациентам на 1-й, 8-й и 15-й день лечения в стационаре проводилось обследование с помощью следующих адаптированных методик: «National Institutes of Health Stroke Scale» (NIHSS), «Mini-Mental State Examination» (MMSE), индекса Бартел, шкалы Оргогозо. По результатам перечисленных методик определяли динамику регресса неврологического дефицита за период стационарного лечения для контрольной группы и пациентов, принимавших препарат Мексикор®. Результаты проведенного исследования приведены ниже.

Результаты и их обсуждение

На фоне применения Мексикора® у 12 пациентов исследуемой группы на 15-й день наблюдения оценка по шкале NIHSS составила 0 баллов, что соответствовало полному восстановлению нарушенных по причине инсульта функций, имеющих отражение в указанной методике – это движение, чувствительность, координация движений, речь и др. В группе контроля аналогичное значение по методике NIHSS к моменту завершения курса лечения имели лишь 5 пациентов. Средний балл неврологического дефицита по указанной методике в исследуемой группе уменьшился на 5 баллов, в группе контроля – на 2.9 балла. Общая динамика по результатам данной методики представлена на рисунке 1.

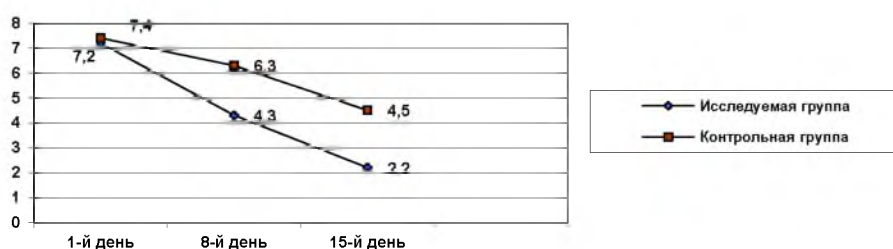


Рис. 1. Регресс неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта за период стационарного лечения (по результатам шкалы NIHSS) в исследуемой и контрольной группах
Fig. 1. Regression of neurological symptoms in acute ischemic stroke during the period of hospital treatment (according to the scale NIHSS) in the test and control groups

Различия между исследуемой и контрольной группами статистически достоверны, по критерию Стьюдента $p < 0.05$. Таким образом, Мексикор® оказывает статистически достоверное положительное влияние на восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте.

Краткая шкала оценки психического статуса «MiniMental State Examination» используется для оценки состояния когнитивных функций: ориентировка во времени и месте, восприятие, внимание, память, речь. Она является достаточно надежным инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменций. Результат теста получается путем суммации баллов по каждому из пунктов. Максимальный показатель в этом тесте 30 баллов, что соответствует наиболее высокому когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. Средний балл по MMSE в исследуемой группе увеличился с 21 ± 4.3 до 27.2 ± 2.2 балла, в кон-

трольной группе оценка когнитивной сферы возросла с 22 ± 4.5 до 24.3 ± 3.5 балла (различия статистически достоверны, $p < 0.05$).

Общая динамика увеличения показателей по шкале MMSE представлена на рисунке 2.

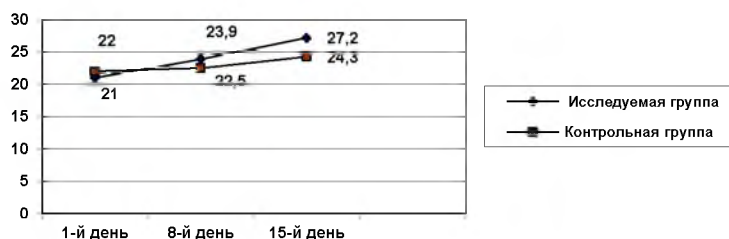


Рис. 2. Увеличение балла по шкале MMSE за период наблюдения
Fig. 2. The increase on the MMSE score during the observation period

Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию статистически достоверно улучшает состояние когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта. Индекс Бартела основан на оценке 10 функций, колеблющихся по степени их выполняемости больным от полностью независимо выполняемых до полностью зависимых от посторонней помощи. Чем выше значение индекса, тем более независим пациент в быту: при выполнении гигиенических процедур, приеме пищи, передвижении, одевании. Половина пациентов на фоне применения Мексикора® добились уровня легкой зависимости или полной независимости от посторонней помощи, а в группе контроля данное состояние имело место лишь у 7 пациентов. Общая динамика увеличения среднего балла по методике Бартела в нашем исследовании представлена на рисунке 3.

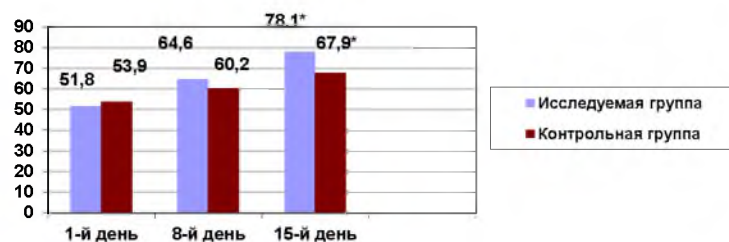


Рис. 3. Динамика индекса Бартела на фоне лечения в остром периоде ишемического инсульта (* – статистически достоверные различия, $p < 0.05$)

Fig. 3. Barthel index dynamics on the background of treatment in acute ischemic stroke (* – a statistically significant difference, $p < 0.05$)

Согласно результатам шкалы Бартела применение цитопротектора Мексикор® в остром периоде ишемического инсульта достоверно положительно влияет на повышение функциональной независимости пациентов. Различия между исследуемой и контрольной группами, выявленные по методикам NIHSS, MMSE, индексу Бартела, были подтверждены и шкалой Оргогозо. Результаты прироста суммарного балла по данной методике представлены на рисунке 4.

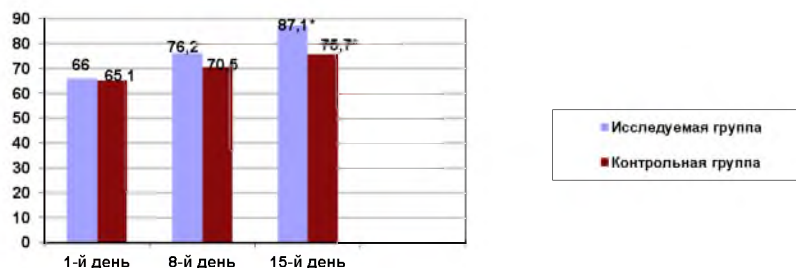


Рис. 4. Увеличение оценки по шкале Оргогозо на фоне приема Мексикора® и в контрольной группе (* – статистически достоверные различия, $p < 0.05$)

Fig. 4. Increased assessment scale Orgogozo while taking Meksikora® and in the control group (* – a statistically significant difference, $p < 0.05$)

На фоне приема препарата Мексикор® по результатам данной методики более значимыми оказались положительные изменения в двигательной сфере больных с ишемическим инсультом. Различия конечных состояний по методике Оргогозо в исследуемой и контрольной группах статистически достоверны по критерию Стьюдента с $p < 0.05$.



Выводы

1. По результатам использованных в исследовании методик, имеется статистически достоверное положительное влияние препарата Мексикор® в указанной дозировке на регресс неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта.
2. При этом положительная динамика неврологического дефицита по сравнению с группой контроля характерна как для двигательной сферы, так и для восстановления высших психических функций.
3. Применение препарата Мексикор® в остром периоде ишемического инсульта достоверно снижает уровень повседневной зависимости пациентов, повышает их социальную адаптацию и качество жизни.
4. Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию больных с ишемическим инсультом снижает выраженность неврологических нарушений и улучшает течение раннего реабилитационного периода.

Список литературы References

- Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. 2004. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Consilium medicum. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей*. 6 (8): 598–601.
- Bojko A.N., Sidorenko T.V., Kabanov A.A. 2004. Hronicheskaja ishemija mozga (discirkuljatornaja jencefalopatija) [Chronic ischemia of a brain (disirculatory encephalopathy)]. *Consilium medicum. Zhurnal dokazatel'noj mediciny dlja praktikujushhih vrachej*. 6 (8): 598–601. (in Russian)
- Болдырева А.А., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. 2005. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса. *Очерки ангионеврологии*. Под ред. З.А. Суслиной. М. Атмосфера: 41–49.
- Boldyreva A.A., Stvolinskij S.L., Fedorova T.N. 2005. Jeksperimental'nye aspekty ishemii mozga i okislitel'nogo stressa [Experimental aspects of ischemia of a brain and oxidizing stress]. *Ocherki angionevrologii. Pod red. Z.A. Suslinoj. M. Atmosfera*: 41–49. (in Russian)
- Меркушкина И.В., Игнатъева О.И., Фирсов А.А., Балькова О.П. 2005. Основы диагностики и лечения острой цереброваскулярной патологии. Саранск. Изд-во Мордов. ун-та: 96.
- Merkushkina I.V., Ignat'eva O.I., Firsov A.A., Balykova O.P. 2005. Osnovy diagnostiki i lechenija ostroj cerebrovaskuljarnoj patologii [Basics of diagnosis and treatment of acute cerebrovascular disease]. *Saransk. Izd-vo Mordov. un-ta*: 96. (in Russian)
- Новикова Л.Б., Иксанова Г.Р., Колчина Э.М., Галимов Ш.М. 2006. Эффективность антиоксиданта БЕРЛИТИОНА при ишемическом инсульте. *Неврологический журнал*, 3: 42–45.
- Novikova L.B., Iksanova G.R., Kolchina Je.M., Galimov Sh.M. 2006. Jeffektivnost' antioksidanta BERLITTONA pri ishemicheskom insul'te [The effectiveness of an antioxidant BERLITTON in ischemic stroke]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 3: 42–45. (in Russian)
- Скворцова В.И., Соколов К.В., Шамалов Н.А. 2006. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 11: 57–64.
- Skvortcova V.I., Sokolov K.V., Shamalov N.A. 2006. Arterial'naja gipertonija i cerebrovaskuljarnye narushenija [Arterial hypertension and cerebrovascular disorders]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*, 11: 57–64. (in Russian)
- Скоромец А.А., Ковальчук В.В. 2007. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2: 21–24.
- Skoromec A.A., Koval'chuk V.V. 2007. Medikamentoznaja rehabilitacija pacientov posle insul'ta [Drug rehabilitation of patients after stroke]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*, 2: 21–24. (in Russian)
- Суслина З., Максимова М., Федорова Т. 2007. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Журнал «Врач»*, 4: 40–44.
- Suslina Z., Maksimova M., Fedorova T. 2007. Hronicheskie cerebrovaskuljarnye zabojevanija: klinicheskaja i antioksidantnaja jeffektivnost' mildronata [Chronic cerebrovascular disease: clinical efficacy and antioxidant mildronata]. *Zhurnal «Vrach»*, 4: 40–44. (in Russian)
- Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. 2009. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика. 2-е изд., доп. и пер. М. Медпрессинформ: 352.
- Suslina Z.A., Varakin Ju.Ja., Vereshhagin N.V. 2009. Sosudistye zabojevanija golovnogo mozga: jepidemiologija, patogeneticheskie mehanizmy, profilaktika [Vascular brain disease: epidemiology, pathogenic mechanisms, prevention]. 2-e izd., dop. i per. M. Medpressinform: 352. (in Russian)
- Юденкова О., Жуков В. 2006. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии. *Журнал «Врач»*, 5: 67–70.
- Judenkova O., Zhukov V. 2006. Primenenie citoflavina v pervye chasy razvitija ostroj cerebrovaskuljarnoj ishemii [Application cytoflavin in the first hours of acute cerebrovascular ischemia]. *Zhurnal «Vrach»*, 5: 67–70. (in Russian)
- Яворская В.А., Фломин Ю.В., Дьолог Н.В., Гребенюк А.В. 2005. Тромболитическая терапия: становление и современная практика внутривенного тромболитиза при остром ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, приложение «Инсульт»*, 15: 13–27.
- Javorskaja V.A., Flomin Ju.V., D'olog N.V., Grebenjuk A.V. 2005. Tromboliticheskaja terapija: stanovlenie i sovremennaja praktika vnutrivennogo trombolizisa pri ostrom ishemicheskom insul'te [Thrombolytic therapy: formation and the current practice of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, prilozhenie «Insul't»*, 15: 13–27. (in Russian)