

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А. Э. Шобоев*, И. М. Бальхаев

Бурятский государственный университет, Медицинский институт,
670002, Российская Федерация, Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а

В статье рассмотрена клиническая эффективность комбинированной нейропротекции препаратов цитиколина и кортексина в остром периоде ишемического инсульта. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 127 пациентов, перенесших первичный ишемический инсульт. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовалась балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), степень функционального восстановления оценивалась по модифицированной шкале Рэнкина, оценка когнитивного статуса измерялась по шкале Mini Mental State Examination (MMSE). Полученные данные свидетельствуют об эффективности комбинированной нейропротекции кортексина и цитиколина в остром периоде ишемического инсульта в сравнении с монотерапией.

Ключевые слова: инсульт, нейропротекция, цитиколин, кортексин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Шобоев А. Э., Бальхаев И. М. Влияние комбинированной нейропротекции на восстановление двигательных и когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 131–135. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-131-135>

THE EFFICACY OF COMBINED NEUROPROTECTION IN MOTOR AND COGNITIVE RECOVERY FOLLOWING THE ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE

A. E. Shoboev*, I. M. Balkhaev

Buryat State University, Medical Institute,
36, Oktyabrskaya str., Ulan-Ude, 670002, Russian Federation

The clinical efficacy of combined neuroprotection with citicoline and cortexin in the acute period of ischemic stroke is discussed in the paper. A retrospective analysis of 127 cases with a primary ischemic stroke was carried out. For unbiased evaluation of the severity of the condition, extent of the focal neurological deficit and the assessment of the dynamics in clinical indicators, the National Institute of Health Stroke Scale was used; the degree of functional recovery was assessed by the modified Rankin Scale; the cognitive status score was measured by the MMSE scale. The obtained data suggest the effectiveness of combined neuroprotection with cortexin and citicoline in the acute period of ischemic stroke in comparison with monotherapy.

Keywords: stroke, neuroprotection, citicoline, cortexin

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Shoboev A. E., Balkhaev I. M. The Efficacy of Combined Neuroprotection in Motor and Cognitive Recovery Following the Acute Phase of Ischemic Stroke. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 131–135. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-131-135>

Инсульт занимает одно из ведущих мест в мире по частоте летальных исходов и развитию инвалидизации населения [1–3]. В мире ежегодно регистрируется до 20 млн инсультов, в том числе в США — 700 тыс. [4], в России — более 400 тыс. инсультов.

На ближайшие 15 лет во всем мире прогнозируется рост первичных ишемических и геморрагических инсультов до 23 млн случаев в год. В связи с этим разработ-

ка новых стратегий и средств профилактики и лечения острых цереброваскулярных заболеваний приобретает большую значимость [5].

Поиск эффективных методов лечения ишемических инсультов является одной из наиболее актуальных задач современной клинической медицины, фармакологии, неврологии [6]. Несмотря на все более широкое распространение системной тромболитической терапии, ее

проведение требует ряда жестких и не всегда выполнимых условий, и основным подходом для лечения на сегодня остается нейропротекция [7].

Наиболее высокий уровень доказательности в крупных контролируемых исследованиях показал препарат с нейромедиаторными свойствами — цитиколин, эффективность которого была подтверждена в результате метаанализа данных 8 многоцентровых клинических исследований с участием 2000 пациентов [8].

Цитиколин служит сырьем для синтеза фосфотидилхолина — ключевого компонента клеточных мембран. Считается, что нейропротективная эффективность в раннем периоде инсульта обусловлена двумя основными механизмами: поддержанием целостности мембран и уменьшением продукции свободных жирных кислот и радикалов. Цитиколин способствует сохранению целостности и репарации мембран, поддерживая биоэнергетические возможности клеток и препятствуя их гибели по механизму апоптоза.

Перспективным направлением представляется комбинированная нейропротекция с кортексином, так как каждый препарат воздействует на различные патологические звенья ишемического каскада [9].

Кортексин относится к группе препаратов природного происхождения из животного сырья, является пептидным (белковым) биорегулятором, улучшает процессы обмена веществ в структурах головного мозга и оказывает церебропротективное, ноотропное, противосудорожное и антиоксидантное действие на центральную нервную систему (ЦНС). Кортексин содержит комплекс левовращающих полипептидов и аминокислот с молекулярной массой от 1 до 10 кДа и сбалансированный витаминный и минеральный состав из коры головного мозга телят, обладающий тканеспецифичным действием. Механизм связан с его метаболической активностью, так как регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое влияние, обладает антиоксидантными свойствами и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Препарат с церебропротекторным действием улучшает функции памяти и обучения, стимулирует репаративные процессы и ускоряет восстановление его функций после стрессорных воздействий.

В большинстве случаев препараты исследованы в монотерапии. В качестве комплексной терапии нами впервые проведены клинические исследования в остром периоде ишемического инсульта. Положительные результаты исследований позволяют рекомендовать их для внедрения в клиническую практику.

Цель: оценить влияние комплексного назначения цитиколина и кортексина на восстановительные процессы в ЦНС в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезни пациентов с первичным ишемическим инсультом за период 2013–2015 гг.

В анализ были включены 127 историй болезни пациентов (66 женщин и 61 мужчина в возрасте от 35 до 78 лет, средний возраст — 64,6 года), поступивших на лечение в отделение острого нарушения мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра Республиканской клинической больницы им. Н. А. Семашко (Улан-Удэ).

Критерий включения: первичный ишемический инсульт у пациентов, поступивших в первые 12 ч от начала заболевания.

Критерии исключения: геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, онкологические заболевания.

Всем пациентам проводились стандартные клинические и инструментальные исследования, которые включали в себя оценку неврологического статуса, контроль системы гемостаза, электрокардиографию (ЭКГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию (ЭхоКГ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) головного мозга (64-срезовый, Siemens Definition AS).

Все больные получали базисную фармакотерапию и реабилитационное лечение в соответствии со стандартами специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1740н).

Всего было сформировано три группы. В 1-ю группу включены 42 пациента, получавшие цитиколин в дозе 2000 мг в сутки в/в; во 2-ю — 43 пациента, получавшие кортексин 20 мг в сутки в/м, в 3-ю — 42 пациента с комбинированной терапией (цитиколин 2000 мг в/в и кортексин 20 мг в/м в сутки).

Стационарное лечение составило в среднем 14,9 койко-дней, в отделении реабилитации и интенсивной терапии (ОРИТ) проведено 2,5 койко-дня.

С целью оценки динамики восстановления пациентов использовались шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) и модифицированная шкала Рэнкина, когнитивный статус измерялся по шкале Mini Mental State Examination (MMSE).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 17.0. Для определения различий между группами использовались непараметрические методы: *U*-критерий Манна — Уитни (*U*-test Mann — Whitney) для двух независимых выборок и критерий Уилкоксона (Wilcoxon signed-rank test) для двух зависимых выборок. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Атеротромботический вариант преобладал во всех группах, что соответствует литературным данным. Различий в распределении по патогенетическим вариантам и степени тяжести комы Глазго между группами не зарегистрировано (табл. 1).

При анализе коморбидного фона в риске развития ишемического инсульта выявлено преобладание гипер-

Таблица 1

Основные характеристики пациентов, включенных в анализ

Показатели	1-я группа (цитиколин)	2-я группа (кортексин)	3-я группа (цитиколин+кортексин)
Количество больных	42	43	42
Средний возраст, лет	66,7	66,4	62,3
Средний балл по шкале комы Глазго	14,1	13,7	13,7
Средний балл по шкале NIHSS при поступлении	11,9	12,0	12,2
Патогенетический вариант инсульта согласно критериям TOAST			
Атеротромботический	28 (66,6%)	17 (39,5%)	23 (54,6%)
Кардиоэмболический	4 (9,5%)	11 (25,5%)	12 (28,5%)
Лакунарный	9 (21,4%)	10 (23,2%)	2 (4,7%)
Гемореологический	1 (2,3%)	3 (6,9%)	5 (11,9%)
Гемодинамический	-	1 (2,3%)	1 (2,3%)

Таблица 2

Основные факторы риска развития инсульта у пациентов, включенных в анализ

Факторы риска ишемического инсульта	1-я группа (цитиколин)	2-я группа (кортексин)	3-я группа (цитиколин+кортексин)
Церебральный атеросклероз	32 (76%)	37 (86%)	32 (76,1%)
Гипертоническая болезнь	41 (97,6%)	40 (93,0%)	38 (88,3%)
Мерцательная аритмия	4 (9,5%)	13 (30,2%)	13 (30,9%)
Сахарный диабет	9 (21,4%)	8 (18,6%)	10 (23,2%)
Дислипидемия	26 (61,9%)	13 (30%)	17 (40,4%)

Таблица 3

Данные МСКТ головного мозга до и после лечения

МСКТ головы (объем поражения мозговой ткани, см ³)	1-я группа (цитиколин)	2-я группа (кортексин)	3-я группа (цитиколин+кортексин)
До лечения	32,6	25,4	29,9
После лечения	35,6	26,4	27,9
Динамика	↑ 3,0	↑ 1,0	↓ 2,0

тонической болезни во всех группах: в 1-й — 41 (97,6%), во 2-й — 40 (93,0%), в 3-й — 38 (88,3%) пациентов (табл. 2).

По данным компьютерной томографии, признаки раннего ишемического повреждения головного мозга (до 12 ч) при первом исследовании были выявлены: в 1-й группе — у 21 (50%), во 2-й — у 24 (55,8%), в 3-й — у 22 (52,3%) человек. При повторном исследовании на 4-е сутки в группе комбинированной терапии отмечалось снижение объема поражения мозговой ткани по сравнению с группами пациентов, принимавших монотерапию, у которых наблюдалось увеличение объема поражения мозговой ткани (табл. 3).

При анализе динамики восстановления по шкале NIHSS в день поступления статистически значимых различий между группами не выявлено. Средний балл по шкале NIHSS после проведенной терапии в 1-й группе составил 7 баллов, во 2-й группе — 6,6 балла, самым низким он был в группе комбинированной терапии — 5,5 балла.

Это свидетельствует о лучшем восстановлении неврологического статуса пациентов в сравнении с группами монотерапии ($p < 0,05$) (рис. 1).

Согласно показателям модифицированной шкалы Рэнкина, при поступлении статистически значимой разницы между группами не зарегистрировано. В день выписки в 3-й группе было выявлено статистически значимое преобладание пациентов с хорошим восстановлением. Средний балл в 3-й группе составил 2,3 в сравнении с 1-й — 2,9 ($p < 0,05$) и 2-й — 3,1 ($p < 0,05$) группами (рис. 2).

При исследовании мнестико-интеллектуальных функций по шкале MMSE выявлено, что в 1-й группе за весь период лечения прирост составил 3,6 балла, а во 2-й — 2,3 балла. При применении комбинированной терапии цитиколином и кортексином эта оценка выросла на 5,7 балла, что выразилось в улучшении таких показателей, как ориентация, регистрация, внимание, память и речевые функции ($p < 0,05$) (рис. 3).

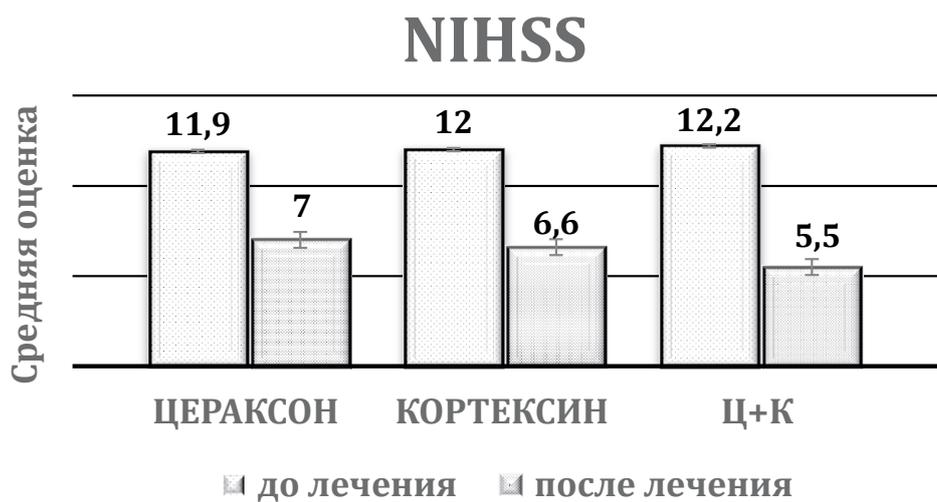


Рис. 1. Среднее значение результатов тестирования пациентов с инсультом по шкале NIHSS

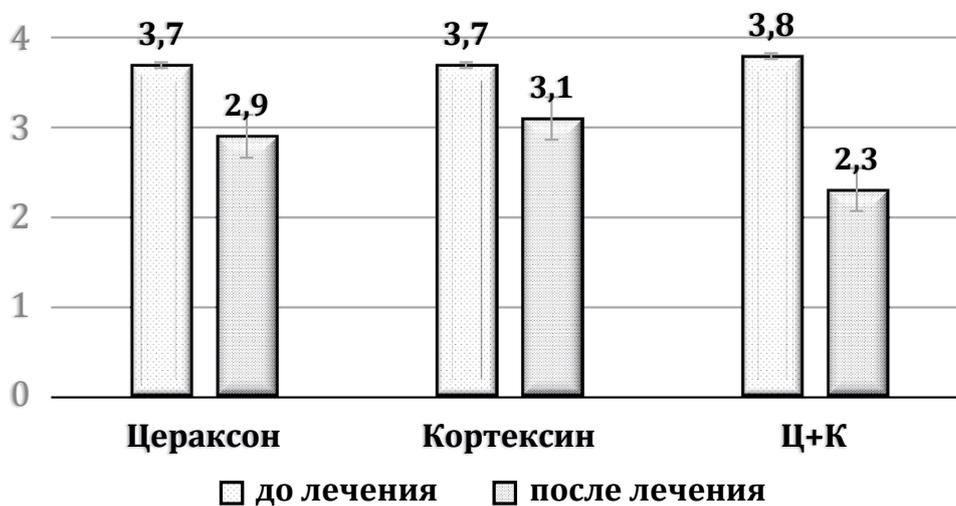


Рис. 2. Среднее значение тестирования пациентов с инсультом до и после лечения по шкале Рэнкина

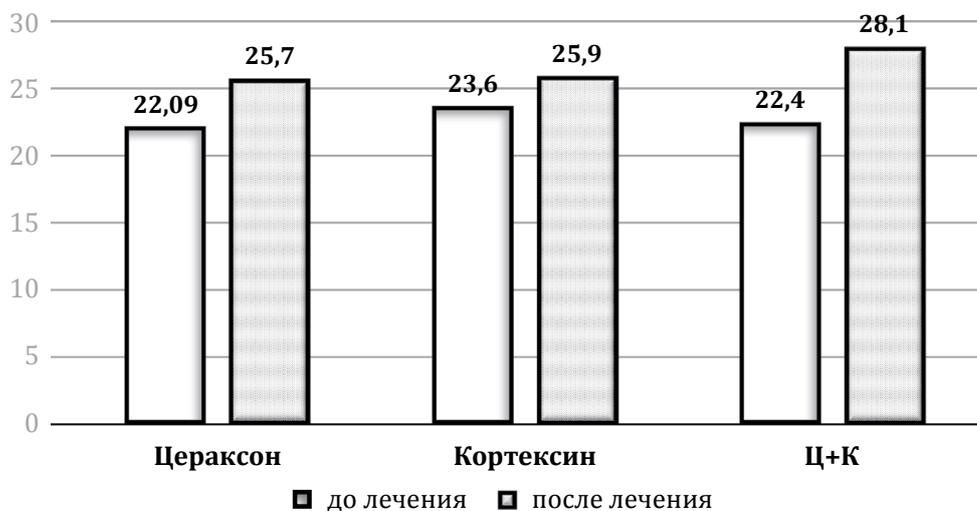


Рис. 3. Среднее значение тестирования когнитивных функций пациентов с инсультом до и после лечения по шкале MMSE

Выводы

Проведенный ретроспективный анализ подтверждает эффективность восстановления двигательного и когнитивного дефицита при комбинированной нейропротективной терапии цитиколином и кортексином по сравнению с монотерапией этими препаратами. На фоне проведенной терапии к моменту выписки по шкалам NIHSS, Рэнкина, MMSE в группе комбинированной терапии восстановление неврологического дефицита было выше по сравнению с 1 и 2-й группами.

В 3-й группе пациентов побочных эффектов не зафиксировано, что указывает на безопасность комбинированного применения препаратов. Полученные данные свидетельствуют об эффективности комплексной терапии данных препаратов, которая может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом.

Литература

1. AHA/ASA Guideline. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006; 37(6): 1583–1633.
2. Hackam G., David J. Combining Multiple Approaches for the secondary Prevention of Vascular Events after Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*. 2007; 38(6): 1881–1885.
3. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2006; 37(2): 577–617.
4. Верещагин Н. В. Недостаточность кровообращения в вертебро-базиллярной системе. *Consilium Medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей*. 2003; 5(2): 56–61.
5. Гомазков О. А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015; 8: 99–104.
6. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 288.
7. Пирадов М. А., Сергеев Д. В., Кротенкова М. В. Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6(3): 31–35.
8. Saver J. L., Willerdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2002; 33: 353.
9. Скоромец А. А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Инсульт*. 2008; 22: 32–38.

References

1. AHA/ASA Guideline. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006; 37(6): 1583–1633.
2. Hackam G., David J. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*. 2007; 38(6): 1881–1885.
3. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2006; 37(2): 577–617.
4. Vereshchagin N. V. Insufficiency of blood circulation in vertebro-basilar system. *Consilium Medicum, Journal of Evidence-Based Medicine for Practitioners*. 2003; 5(2): 56–61 (In Russ.).
5. Gomazkov O. A. Cortexin: molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 8: 99–104 (In Russ.).
6. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. Ed. by Z. A. Suslina, M. A. Piradov. Moscow: MEDpress-inform, 2008: 288 (In Russ.).
7. Piradov M. A., Sergeev D. V., Krotenkova M. V. The use of Ceraxon in the acute period of hemispheric ischemic stroke: clinical and CT perfusion evaluation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012; 6(3): 31–35 (In Russ.).
8. Saver J. L., Willerdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2002; 33: 353.
9. Skoromets A. A. New possibilities of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. *Insult*. 2008; 22: 32–38 (In Russ.).

Поступила 25.06.2018

Received June 25.2018

Сведения об авторах

Шобоев Андрей Эдуардович*, аспирант кафедры фармакологии и традиционной медицины, Бурятский государственный университет, Медицинский институт.
E-mail: shoboev.87@mail.ru.

Бальхаев Илларион Митрофанович, д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии и традиционной медицины, Бурятский государственный университет, Медицинский институт.
E-mail: ill.balkhaev@mail.ru.

Information about the authors

Andrey E. Shoboev*, Research Assistant, Department of Pharmacology and Traditional Medicine, Buryat State University, Medical Institute.
E-mail: shoboev.87@mail.ru.

Illarion M. Balkhaev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology and Traditional Medicine, Buryat State University, Medical Institute.
E-mail: ill.balkhaev@mail.ru.