

Эффективная нейрорепарация на первом этапе восстановления больных с ишемическим инсультом

Г.Н. Бельская¹, М.А. Соколов², И.А. Измайлов²

¹ – ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

² – ЗАО «Фарм-Синтез», г. Москва

Произведена оценка влияния нейропротективной терапии (на примере препарата целлекс) на течение I этапа реабилитации больных с ишемическим инсультом. С этой целью было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование в 8 российских клинических центрах с включением 480 пациентов с ишемическим инсультом в возрасте от 35 до 80 лет. В результате проведенной терапии в группе больных, принимающих целлекс, отмечались достоверно лучшее течение реабилитационного процесса с регрессом двигательных, зрительных, речевых и когнитивных расстройств, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо на фоне базовой терапии. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения препарата целлекс в терапию при реабилитации больных ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реабилитация, целлекс.

Neuroprotective treatment application on the 1st rehabilitation stage of patients with ischemic stroke

G.N. Belskaya, M.A. Sokolov, I.A. Izmailov
South-Ural State Medical University, Chelyabinsk
Farm-Sintez LTD, Moscow

Annotation. To evaluate an influence of neuroprotective treatment (example - preparation Cellex) on course at the 1st rehabilitation stage of patients with ischemic stroke. The double-blind, placebo controlled, randomized multi-center researches was organized in 8 Russian clinical sites and were involved 480 patients with ischemic stroke at the age of 35–80. There search showed that in group of the patients under prescription of Cellex marked authentically better result with regress of movement, visual, speech and cognitive disorders as compared with patients who were accepting placebo during the standard base therapy. According to the findings Cellex is recommended for rehabilitation of patients with ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, rehabilitation, cellex.

В настоящее время, несмотря на интенсивное развитие ангионеврологии, сохраняется актуальность проблемы инсульта. Известно, что в структуре острых нарушений мозгового кровообращения инфаркт головного мозга занимает преобладающее место, в 5–7 раз превышая частоту геморрагического инсульта [1–4]. Учитывая, что инсульт является ведущей причиной инвалидизации больных, достигая уровня 80%, реабилитация этой тяжелой категории больных приобретает особую значимость [3–5]. Замечено, что чем раньше начаты реабилитационные мероприятия, тем выше их эффективность. В связи с этим, на протяжении последних лет принята концепция ранней реабилитации, начиная с первых дней заболевания. Мероприятия, направленные на восстановление утраченных вследствие инсульта функций, должны быть комплексными, включающими медикаментозную и аппаратную коррекцию имеющегося неврологического дефицита [3–6].

Наиболее весомый вклад в инвалидизацию пациентов ишемическим инсультом (ИИ) вносят двигательные и афатические расстройства, встречающиеся у 80–90% и 20–38% больных, соответственно [1–3, 7–9]. Необходимо учитывать, что развитие когнитивных нарушений при инсульте, встречающееся у 68% случаев, существенно затрудняет возможности реабилитации

(самообслуживания и бытовой активности), ухудшает качество жизни больных, их социальную адаптацию [10, 11]. Имеются данные о влиянии выраженных когнитивных нарушений на ухудшение прогноза заболевания в силу низкой комплаентности, на повышение риска повторного инсульта и смертности: деменция, диагностируемая через 3 месяца после инсульта, ассоциируется с 3-х кратным увеличением риска повторного инсульта [5, 10, 11].

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению патогенетических механизмов при ИИ, состоящих из так называемого, ишемического каскада, включающего накопление внутриклеточного кальция, эксайтотоксичность, активизацию протеолиза, оксидантного стресса. Каждый из этих патофизиохимических последовательностей приводит к усилению нейронального апоптоза [6, 12, 13]. Поскольку саногенетические реакции организма (ангио-, нейро-, синаптогенез) являются недостаточными для восстановления поврежденного мозга, важным принципом лечения больных инсультом является нейропротективная терапия, способствующая компенсации нарушенных функций [6, 12].

Нейропротективными и репаративными свойствами, оказывающими многостороннее действие на

головной мозг в условиях малой концентрации в организме обладает не так давно появившийся, но хорошо зарекомендовавший себя отечественный препарат Целлекс [13–15]. Он является органоспецифическим средне- и низкомолекулярным белково-пептидным комплексом, полученным из эмбриональной ткани мозга свиней. Целлекс содержит более 1200 сигнальных белков и регуляторных пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток и сосудов, благодаря чему оказывается как первичное, так и вторичное нейропротективное действие: снижается избыток возбуждающих аминокислот, стимулируется конкурентное ингибирование сигналов к апоптозу, которое приводит к сохранению нейронов и глии в зоне пенумбры, торможению местной воспалительной реакции и уменьшению отека [14]. Кроме того, целлекс обладает нейрорепаративным действием, стимулируя миграцию стволовых клеток мозга и нейробластов к очагу повреждения, восстанавливая, тем самым, регенеративный потенциал клеток. Указанные механизмы нейропротективного и репаративного действия препарата были наглядно показаны в экспериментах на лабораторных животных в моделях острого ишемического повреждения [14]. Полученные результаты нашли подтверждение в проведенном позднее клиническом исследовании, показавшем эффективность использования целлекса в остром периоде ишемического и геморрагического инсульта [13, 15–19]. Однако для большей убедительности данных о препарате, безусловно, необходимо использование плацебо-контроля.

С этой целью было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности применения целлекса на фоне базисной терапии у больных на I этапе реабилитации ишемического инсульта и определение влияния препарата на динамику и сроки восстановления нарушенных функций, показатели выживаемости и инвалидизации, по сравнению с плацебо, на фоне стандартной терапии.

Материал, методы, дизайн исследования

В исследование, проводимое в 8 российских клинических центрах, были включены 480 пациентов, госпитализированные в течение 2 суток от начала ИИ. Диагноз ИИ устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10, подтверждался данными визуализации головного мозга (КТ и/или МРТ).

Критериями исключения являлись: крайне тяжелое состояние больных с уровнем сознания ниже 5 баллов по шкале комы Глазго; наличие злокачественных новообразований, острых и/или хронических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации; указание в анамнезе на непереносимость препаратов белковой природы; противопоказания к целлексу.

Из пациентов, соответствующих критериям включения-исключения, было сформировано 2 группы, сопоставимые по основным признакам: полу, возрасту (мужчины в возрасте – 35 – 80 лет; женщины – 45 – 80 лет), тяжести ИИ, уровню сознания по суммарной

Шкале Комы Глазго – 9 баллов и более; индексу по шкале Карновского – 20 баллов и выше; по шкале инсульта NIHSS в разделах 1a+1b+1c (в сумме 4 балла и меньше). Кроме перечисленных шкал, использовались: тест «Информация – Память – Концентрация внимания» (ИПК), Опросник Речи, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Мока-тест) и краткая шкала оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination, MMSE*). Тестирование пациентов осуществлялось в 1, 3, 6, 15 и 21 сутки госпитализации.

Препарат вводился больным группы Целлекс (n=240) на фоне стандартной базовой терапии, по 0,1 мг (1 мл) подкожно один раз в сутки, утром или днем, в течение 10 дней, начиная с первого дня госпитализации. Больные группы Контроль (n=240) получали плацебо по аналогичной схеме на фоне унифицированной базовой терапии.

Исследование проводилось в соответствии с действующими регуляторными нормами Российской Федерации, правилами Надлежащей клинической практики и этическими принципами Хельсинкской декларации (1964, в последней редакции).

Статистическая обработка данных исследования была проведена с использованием программного обеспечения *SPSS18.0, Microsoft Excel 2010* и *Microsoft Access 2010*, с помощью стандартных методик описательной статистики. Использованы методы вариационного и корреляционного анализа. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Оценка достоверности межгрупповых различий (p) проводилась с использованием непараметрических методов сопоставления: критерия Манна-Уитни (MW) и критерия χ^2 . Для корреляционного анализа использованы критерии Спирмена (R) и Пирсона (r). Достоверными считались различия показателей при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди включенных в исследование 480 больных доля мужчин составила 57,1%, женщин – 42,9%. Ишемический инсульт легкой степени тяжести установлен у 48,3% больных, средней – у 43,5%, тяжелой – у 8,2%.

Анализ проведенного исследования свидетельствует о том, что ранняя реабилитация пациентов, получавших целлекс, проходила более успешно, по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию.

Так, сопоставление показателей группы Целлекс и группы Контроль к 21 сут. наблюдения выявило значимые ($p < 0,01$) отличия по медианам большинства оцениваемых нами параметров. Безусловно, одним из важных показателей успеха реабилитации больных инсультом является степень регресса двигательных нарушений. В связи с этим, прежде всего, мы решили проследить влияние исследуемого препарата на уровень восстановления двигательного дефицита.

При сравнении показателей группы Целлекс и группы Контроль на 21 сутки госпитализации были выявлены значимые отличия по медианам показателей как сум-

марного балла шкалы NIHSS, так и показателя «Движение» (в общей группе и у больных с инсультом тяжелой степени), начиная с 6-х сут. заболевания (рис. 1. А, Б).

Полученные при исследовании результаты позволяют констатировать, что у большинства больных ИИ при поступлении в стационар выявлено когнитивное снижение. Вместе с тем, наблюдение за динамикой когнитивного статуса у подавляющего большинства включенных в исследование пациентов свидетельствовало о достоверном улучшении показателей по всем использованным шкалам: MMSE, ИПК, МоСА-тесту. Это выражалось в положительной динамике показателей ориентации во времени, слуховой памяти, внимания и скорости мышления, способности и скорости выполнять задания. Изучение динамики среднего значения теста ИПК у больных с инсультом легкой и средней тяжести, у которых исходно не отмечалось речевых нарушений, показало существенное, по сравнению с исходным уровнем, увеличение значения данного показателя. При этом у пациентов контрольной группы на 21 сутки показатели теста ИПК были достоверно ниже, чем у больных с инсультом, принимавших целлекс: у больных, получавших Целлекс, результат теста ИПК увеличился на 24 %, достигнув 31,1 балла, а в контрольной группе – лишь на 14,8 % (28,8 балла), с высоким уровнем достоверности ($p < 0,01$).

Оценка изменения средних показателей «Опросника речи» у больных с выраженными речевыми нарушениями (от 2 до 20 баллов) продемонстрировала значимое, по сравнению с исходным уровнем, их возрастание в обеих группах. Однако примечательным является то, что у пациентов, получавших целлекс, значение показателя опросника речи, начиная 3 сут, было выше, чем в контрольной группе, а к 21 сут. у пациентов группы Целлекс они на 20 % превосходили данные группы Контроль.

В ходе исследования обратило на себя внимание то, что средние значения данного теста у больных с тотальной афазией (мутизмом, 0–1 балл до лечения) в случае назначения целлекса были существенно лучше уже на 6 сут. заболевания, в 3,5 раза превышая соответствующий уровень в группе Контроль. К концу 3-ей недели наблюдения значение этого показателя в группе Целлекс в 3 раза превосходило данные, полученные при обследовании больных контрольной группы, $p < 0,05$ (рис. 3).

Сравнение динамики средних значений «Краткой шкалы оценки психического статуса» у 245 больных с инсультом легкой и средней тяжести без речевых нарушений показало значимое, по сравнению с исходным уровнем, его возрастание в обеих группах. При этом у пациентов, принимавших Целлекс, значение этого показателя на 21 сут составило 28,01, что было значимо выше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе – 26,38 балла (рис. 4).

Аналогичные результаты как для всей выборки, так и для отдельных подгрупп, выделенных в зависимости от степени тяжести ИИ, были получены и при тестировании с помощью МоСА-теста к 21-м сут. заболевания, показатели которой претерпели статистически

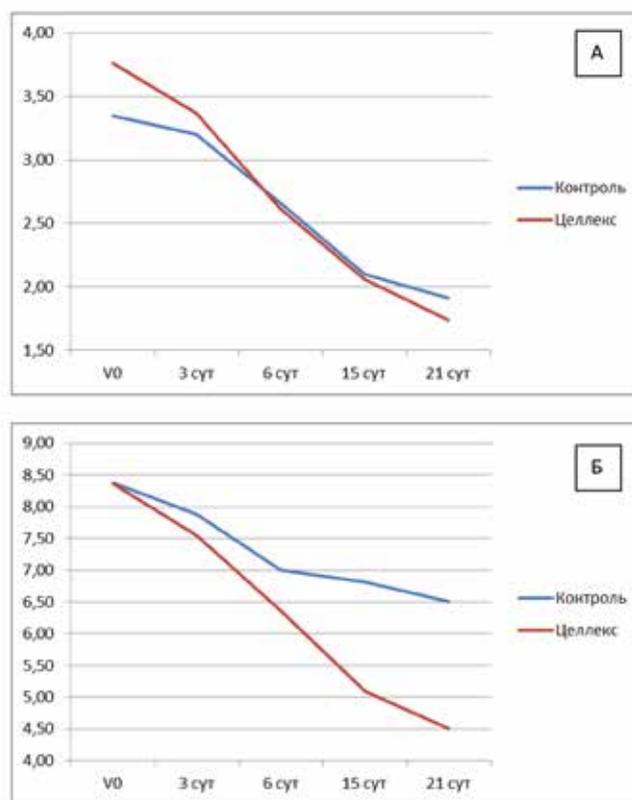


Рис. 1. Динамика среднего балла по NIHSS (двигательные нарушения) от V0 (нулевой визит, 1-е сут.) к 21 суткам лечения ($p < 0,01$).

А – вся выборка ($n = 480$), Б – выборка «тяжелый инсульт» ($n = 39$)

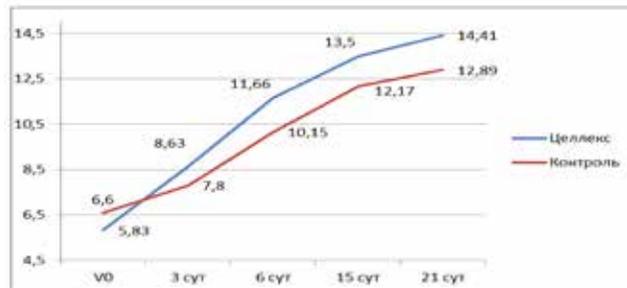


Рис. 2. Динамика показателя опросника речи в группе пациентов с выраженными речевыми нарушениями (2–10 баллов; $n = 24$)

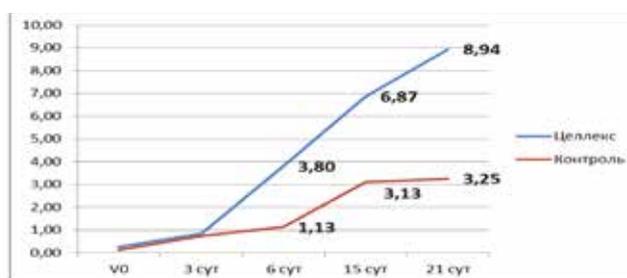


Рис. 3. Динамика показателя опросника речи в группе пациентов с тотальной афазией ($n = 38$; $p < 0,05$)

значимую положительную динамику в каждой из групп больных ИИ. Однако прирост суммарного балла Монреальской шкалы в группе Целлекс к окончанию 3-ей недели наблюдения был достоверно выше, чем в Контрольной группе ($p < 0,05$).

В ходе исследования привлек внимание феномен достижения лучшего клинического эффекта при более раннем назначении целлекса. Так, по истечении 3 недель с момента госпитализации в группе пациентов, получавших целлекс, наблюдалась более выраженная положительная динамика большинства показателей: NIHSS (общий балл, Движение, Чувствительность, Речь); ИПК (суммарный балл, концентрация, воспроизведение); опросника речи; MoCa-теста; MMSE, – достигшие уровня достоверности ($p < 0,05$).

На протяжении проводимого исследования нежелательных явлений у больных, получавших целлекс, отмечено не было.

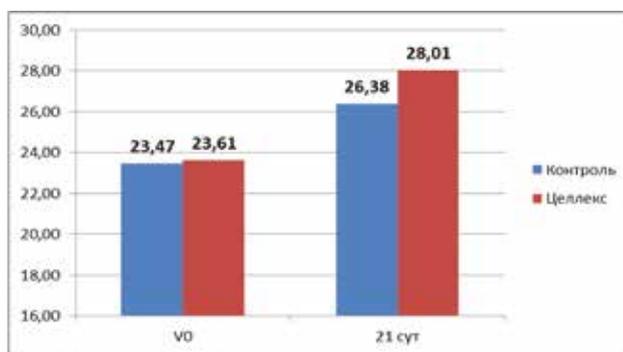


Рис. 4. Динамика среднего балла по тесту «Краткая шкала оценки психического статуса» (MMSE) у пациентов с инсультом легкой и средней тяжести без речевых нарушений ($n = 245$)

Таким образом, проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование убедительно свидетельствует в пользу эффективности и безопасности препарата целлекс на первом этапе реабилитации больных ИИ. В группе больных, принимающих целлекс, отмечались достоверно лучшее течение реабилитационного процесса с регрессом двигательных, зрительных, речевых и когнитивных расстройств, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо на фоне базовой терапии. Полученные результаты позволяют рекомендовать включать препарат целлекс в комплексную терапию при реабилитации больных ишемическим инсультом.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидизации от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации // Неврологический вестник. – 2007. 7 – Т. XXXIX, вып. 1. – С. 130-137.
2. Стаховская Л.В., Гусев Е.И., Скворцова В.И. 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., Гудкова В.В., Иванова Г.Е. и др. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт). – 2002. – №7. – С. 28-33.
4. Иванова Г.Е. Восстановительное лечение больных с инсультом // Российский медицинский журнал. – 2002. – №1. – С. 48-50.
5. Косивцова О.В. Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №6(4). – С. 101-105.
6. Скворцова В.И. Лечение ишемического инсульта // Российский медицинский журнал 2008. – №108 (11). – С. 62-66.
7. Starostzik C. After stroke and other brain lesions. Options in aphasia /C. Starostzik // M.M.W. Fortschr. Med. - 2013 May 2. - Vol. 155(8). - P18-20.
8. Fuentes B. Dí'rz – Tejedor A. Stroke units many questions? Some answers. International J. Stroke. 2009; 14: 28 - 37
9. Henon H., Durieu I., Influence of pre-stroke on early and delayed mortality in stroke patients. J. Neurology 2003; 250: 1:10-16.
10. Левин О.С., Усольцева Н.И. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 20-24.
11. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 2. – С. 1-9.
12. Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования) // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2013. – №2 (30). – С. 46-52.
13. Пизова Н.В. Особенности когнитивных расстройств после инсульта: диагностика и терапевтические подходы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. – № 2. – С. 56-61.
14. Романова, Г. А.; Шакова, Ф. М.; Барсков, И. В.; Стельмашук, Е. В.; Петров, Т. В.; Соколов, М. А. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. - 2010. - Т. 110, № 9, вып. 2: Инсульт. - С. 52-56.
15. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом // Фарматека. 2014. – №9. – С. 1-5.
16. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горожа Е.Н., Буторакина Т.Л., Соколов М.А., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. - Т. 116, N 5. - С.33-37.
17. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние Целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т.115, №1. - С. 40-44.
18. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. – Т.114, № 5. – С. 22-26.
19. Бельская Г.Н. Крылова Л.Г. Влияние целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта // Фарматека. - 2015. - N 13. - С. 17-20.