

МНОГОРАЗОВАЯ КУРСОВАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ В ТЕРАПИИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Н.А. Александрова, М.А. Евзельман
Орловский государственный медицинский университет,
БСМП им.Н. А. Семашко, г. Орёл

Состояние вопроса

Успехи в лечении ОНМК общеизвестны, однако недостаточное внимание уделяется вопросам диагностики и коррекции когнитивных нарушений (КН) в остром и восстановительном периодах, когда возможности нейропротективной терапии в предотвращении прогрессирования КН максимальны, что позволяет уменьшить их выраженность и оказать положительное влияние на процесс реабилитации, улучшить качество жизни больных (Сорокоумов В.А., 2002; В.В. Захаров, Н.В. Вахнина, 2013, Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., 2013 и др.).

В лечении пациентов с ОНМК особое место занимает нейропротекция (Федин А.И., Румянцева С.А., 2004, Шамалов Н.А., Скворцова В.И. с соавт., 2007,2010 и др.). Перспективным направлением в нейропротективной терапии является применение препаратов пептидной структуры. Отечественный низкодозированный нейропротектор кортексин за последнее десятилетие прошёл многочисленные клинические исследования в лечении ишемического и геморрагического инсультов, доказал свою эффективность и безопасность как в острых случаях ишемического инсульта, так и при повторных курсах. Скороходов А.П. и др. 2006, 2013, Стаховская Л.В. и др.,2007,2013).

Цель работы – доказать эффективность длительной нейропротекции когнитивной дисфункции у больных с ишемическим инсультом (ИИ) в остром и восстановительном периодах с применением препарата кортексин.

Материалы и методы

Для оценки динамики неврологического дефицита на фоне нейропротекторной терапии, изучали её влияние на характер изменений КН у пациентов с ИИ. В исследование, включались пациенты с первичным случаем ИИ, поступившие в первые сутки от начала заболевания, без когнитивных нарушений и депрессии в анамнезе.

Путём случайной выборки пациенты, с подтверждённым диагнозом ИИ, распределялись на две группы: 1-я, основная (40 чел.) в острый период инсульта получали базисную терапию, а также препарат кортексин в дозе 10 мг в/м 1раз в сутки, утром, № 10, который в последующей терапии являлся единственным нейропротектором, 2-я,-контроль (40 чел.) получали только базисную терапию. Кортексин применяли

в течение года четырехкратно: начиная с первых суток острого периода ИИ — 10 мг в/м 1 раз в день № 10, далее (в раннем и позднем восстановительном периодах по аналогичной схеме, через 3, 6, 9 месяцев). Контроль эффективности и безопасности терапии оценивался в том же порядке по шкалам (соматический, неврологический и нейропсихологический статусы, лабораторные показатели, как при поступлении, так и через 3, 6, 9 и 12 месяцев).

Использовались — бальная шкала инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), Оригинальная шкала Е. И. Гусева и В. И. Скворцовой, степень функционального восстановления определялась по модифицированной шкале Рэнкина, Оргогозо и индексу Бартель. Патогенетический подтип ишемического инсульта определялся согласно критерию TOAST (Adams H.P. et al. 1993).

Оценка состояния когнитивных функций проводилась по нейропсихологическим шкалам MMSE, MoCA — тест; тест 10 слов, рисования часов, батарея лобной дисфункции (БЛД), таблица Шульте. Для исключения депрессивного состояния — шкалу депрессии Бека.

В указанные сроки визитов проводился контроль витальных функций (АД, ЭКГ) и лабораторных показателей (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, коагулограмма, креатинин, билирубин, мочевины, глюкоза, печёночные трансаминазы, белок). Диагноз ставили на основании анамнеза, клинических, нейровизуализационных (КТ) данных. Материалом исследования являлись истории болезни, амбулаторные и индивидуальные регистрационные карты, данные субъективного и физикального обследования, результаты нейропсихологического тестирования, протоколы КТ головного мозга, данные УЗДГ. Все больные получали базисную терапию согласно федеральным стандартам, направленную на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики.

Результаты исследований

Контрольная и основная группы сопоставимы по демографическим критериям, уровню образования, факторам риска, патогенетическому варианту ИИ (преобладал неуточненный вариант 55% в основной и 65% в контроле).

В выборке пациентов преобладали случаи с малым неврологическим дефицитом (70% в основной и 60% в контрольной группах), умеренный неврологический дефицит отмечался у 25% пациентов основной и 30% контрольной групп, 5% и 10% соответственно составляли пациенты с выраженным неврологическим дефицитом, больные самостоятельно передвигались и себя обслуживали.

Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS пациентов обеих групп показала наличие статистически значимой динамики (исходно группы сопоставимы по выраженности неврологического дефицита). Однако, среди пациентов основной и контрольной групп с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом (более 4 баллов в первые 7 дней) наблюдались статистически значимые различия на 1-м и 2-м визитах ($p=0,002$ и $p=0,013$), т. е. уже в ранний восстано-

вительный период ИИ. Доля пациентов с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом в первые 3 месяца значительно уменьшилась в основной группе, по сравнению с контролем (рис.1).

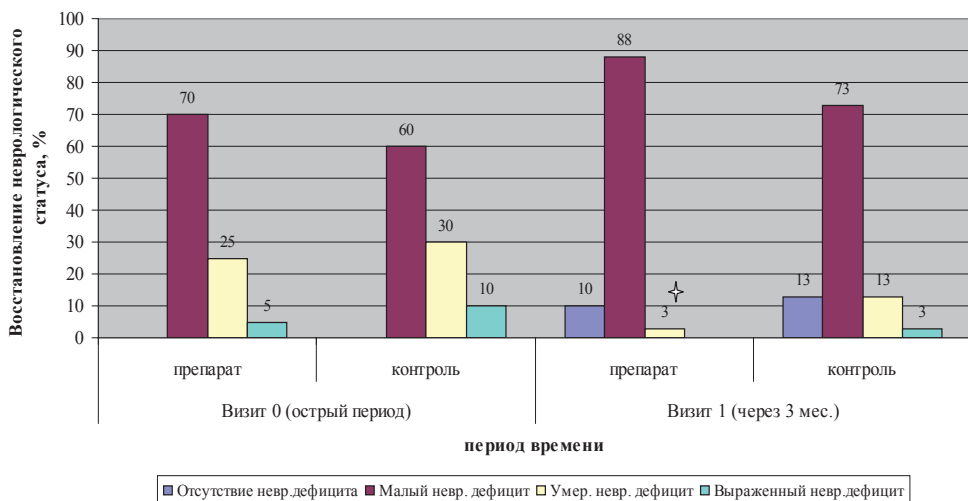


Рис. 1. Динамика неврологического дефицита через 3 месяца, шкала NIHSS $p=0,002$

Не выявлено статистически значимых различий между группами по шкалам Гусева-Скворцовой, Рэнкина, Бартел, так как исходно балл по шкалам был высоким, пациенты не нуждались в постороннем уходе. Данные, сгруппированные по признаку наличия неврологического дефицита (95 и менее баллов) и его отсутствия (более 95) по шкале Оргогозо, показали значимость различий на визите 1 ($p=0,01$), что подтверждает более интенсивное восстановление неврологического статуса по шкале Оргогозо в основной группе, чем контроле, в этот ранний восстановительный период.

По результатам MoCA теста КН выявлены у 68% и 80% от общего числа лиц в острый период ИИ, наблюдавшихся в основной и контрольной группах соответственно ($p>0,05$). Выраженный регресс КН на фоне применения кортексина наблюдался на протяжении года, более интенсивно в ранний восстановительный период (визит 1 $p=0,03$, визит 2 $p=0,002$) с последующей стабилизацией состояния когнитивной сферы в поздний восстановительный период (через 6 месяцев КН определялись у 45% пациентов основной и у 83% контрольной группы). К концу периода (12 мес.) полностью регрессировали когнитивные расстройства у 60% пациентов основной группы (при $p=0,0002$, на визит 0). В контроле положительной динамики когнитивной сферы практически не отмечалось (к концу периода наблюдения она сохранялась у 85% пациентов). Межгрупповые и внутригрупповые повизитные сравнения показали статистическую значимость в основной группе с выраженной тенденцией к росту (визит 0–1 $p=0,3$, визит 0–2 $p=0,004$, визит 0–3

$p=0,012$, визит 0–4 $p=0,001$), в то время как статистическая значимость повизитных различий в группе контроля – отсутствовала ($p>0,05$).

Исследование показало, что всех пациентов, перенёсших ИИ следует относить к группе риска по развитию постинсультных когнитивных нарушений.

Развитие КН среди пациентов с нормальными показателями (по нейропсихологическим шкалам) в остром периоде заболевания, с последующей манифестацией и прогрессированием постинсультных когнитивных нарушений, которые преобладали у пациентов контрольной группы в течение всего периода исследования, представлено на рис. 2.

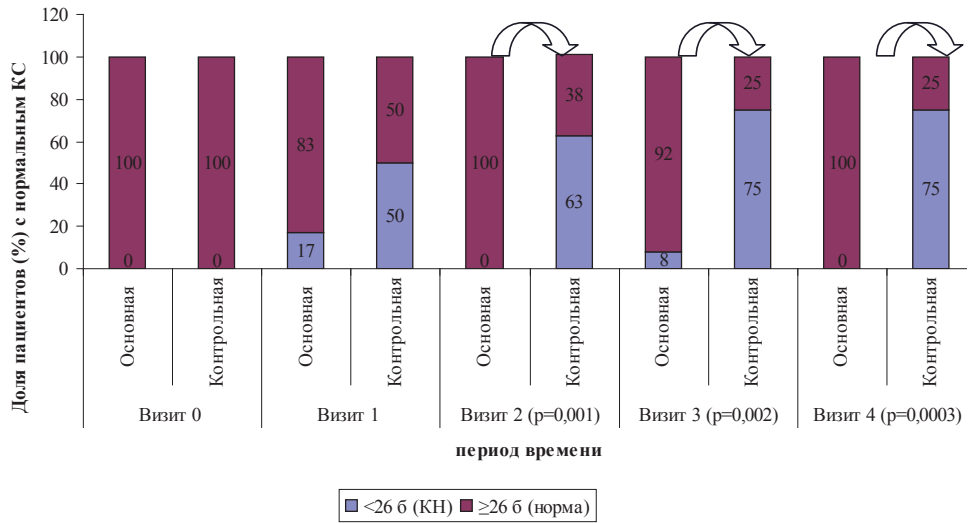


Рис. 2. Динамика когнитивной сферы у пациентов, не имевших КН в остром периоде ишемического инсульта (МОСА¹ тест)

Как видно из рис. 2, четырехкратное применение кортексина в течение года способствовало стабилизации состояния когнитивной сферы, а также минимизации вероятности развития постинсультных когнитивных нарушений в восстановительном периоде (на визите 4 **вероятность развития КН – 0%** среди пациентов, имевших нормальные показатели состояния когнитивной сферы на визите 0). У пациентов, прошедших курс лечения только базовой терапией, у которых вначале заболевания КН не отмечались **на визите 4 они составляли 75%**.

Выраженная положительная динамика показателей теста MMSE наблюдалась среди пациентов основной группы ($p=0,03$ при повизитном внутригрупповом сравнении визитов 0 и 1, именно в данный момент времени произошёл наиболее существенный прирост баллов по тесту, при сравнении визита 0 с каждым последующим статистическая значимость повизитных различий увеличивается). Это под-

¹ Монреальская шкала оценки когнитивных функций - Мока-тест (от англ. Montreal Cognitive Assessment, сокращенно MoCA). Z.Nasreddine MD и соавт., 2004. www.mocatest.org. (перевод О.В.Посохина и А.Ю.Смирнова).

тверждает тот факт, что чем раньше применяется низкодозированная нейропротекция, тем быстрее отмечается положительная динамика в острый и ранний восстановительный периоды, при этом длительное применение кортексина способствует сохранению достигнутого положительного результата (стабилизации показателей когнитивной сферы) уже и в позднем восстановительном периоде.

К концу наблюдения (через 12 месяцев после ИИ), 20% пациентов из основной группы с КН в остром периоде ИИ (визит 0) имели нормальные показатели состояния когнитивной сферы в позднем восстановительном периоде (визит 4), а в группе контроля отмечалась отрицательная динамика (у 8% пациентов, имевших нормальные нейропсихологические показатели в день госпитализации, спустя 12 мес. ухудшилось состояние когнитивной сферы – тест MMSE). Статистическая значимость при внутригрупповом повизитном сравнении в контрольной группе отсутствует ($p > 0,05$).

Сравнивая динамику выраженности КН в группах (по шкале MMSE), можно отметить, что:

- среди лиц с выраженными КН (24 балла и менее) основной группы в 50% случаев отмечалось улучшение показателей тестирования (до умеренных -25%, нормальных -25%), в группе контроля – в 33% случаев была положительная динамика на уровне умеренных КН;
- умеренные КН, выявленные у пациентов основной группы в начале периода наблюдения по шкале MMSE, регрессировали к концу года (67% – имели нормальные показатели, 33% – без изменений), в группе контроля лишь у 35% пациентов показатели восстановились до нормы, у 47% сохранялись умеренные КН, а 18% перешли в деменцию;
- у пациентов основной группы без КН на визите 0 к концу периода наблюдения в 90% случаев показатели оставались в пределах нормы (28 баллов и выше) и у 10% отмечались умеренные КН, в группе контроля за аналогичный период 47% пациентов имели нормальные показатели по шкале MMSE, у 53% – умеренные КН.

Наиболее информативной комплексной шкалой диагностики КН показал себя МОСА-тест в силу своей чувствительности к лёгким и умеренным когнитивным нарушениям, что важно для ранней диагностики, лечения и прогноза.

Кортексин способствует поддержанию нормального состояния когнитивной сферы в период реабилитации у пациентов без КН в остром периоде. Вероятность развития постинсультных когнитивных нарушений среди пациентов основной группы минимальна (у 10% лиц с нормальными показателями на визите 0 развиваются КН в позднем восстановительном периоде), когда как в контрольной группе у более 50% лиц без КН на визите 0 выявлялись когнитивные расстройства за аналогичный период времени.

Уровень внимания по тесту Шульте (показатель нейродинамических особенностей, темпа сенсо-моторных реакций) среди пациентов основной группы имеет значительно более выраженную положитель-

ную динамику, чем в группе контроля. При повизитном сравнении двух совокупностей уровня внимания (критерий Манна-Уитни), наблюдается близкое к критическому значению количественного показателя степень недоверия к выводу о наличии связи ($p=0,05$) при визитах 1 и 2, а при визитах 3 и 4 статистическая достоверность увеличивается до 0,023 и 0,016 соответственно. Снижение и истощаемость внимания отмечалась в обеих группах у большинства пациентов. Однако в основной группе зафиксировано некоторое улучшение концентрации внимания, скорости реакции, снижение утомляемости при выполнении теста по сравнению с группой контроля. Достигнутые результаты в когнитивной сфере были более устойчивыми и сохранялись на всём протяжении курса нейропротективной терапии.

При диагностике КН (тест рисования часов) значимых межгрупповых различий не выявлено (тест обладает низкой чувствительностью к умеренным и лёгким КН), но вместе с тем, межгрупповая статистическая значимость определяется на 2 и 3 визитах ($p=0,006$ и $p=0,007$), что связано с прогрессированием выраженности когнитивной дисфункции среди пациентов контрольной группы, которые, как понятно, не имели нейропротекторной поддержки. Учитывая, что данный тест отвечает за конструктивный праксис, способность к организации деятельности, не исключено, что эти показатели снижаются в более ранние сроки, ещё на доклиническом этапе лечения мозговых нарушений у лиц с «немыми инсультами», преходящими нарушениями мозгового кровообращения, артериальной гипертонии, сахарного диабета и т. д.

При обработке теста запоминания 10 слов (состояние кратковременной и долговременной памяти, процесс запоминания слов, сохранение и воспроизведение заученной информации) показатель кратковременной памяти не демонстрировал межгрупповых статистически значимых различий. Показатель отсроченного воспроизведения и долговременной памяти в основной группе (пептидергическая терапия нейропротектором) имел более выраженную статистически значимую положительную динамику уже на 1 визите ($p=0,012$), а также на всех последующих, что подтверждает эффективное влияние нейропротектора на мнестические функции (оперативную память), отмечалось увеличение количества воспроизведённых слов, улучшилось качество долговременной памяти (на 25%). Понятно, что восстановление долговременной памяти происходит интенсивнее в основной группе.

Изменения в когнитивной сфере (динамика отдельных показателей) носили волнообразный характер улучшение – ухудшение – улучшение с нарастанием позитивной динамики, которая в дальнейшем закреплялась и приобретала устойчивый характер, что может быть интерпретировано, как особенности нейродинамики высших корковых функций больных с ОНМК (флюктуирующий характер КН свидетельствует о сосудистом процессе и о его благоприятном течении (Дамулин И.В., 2012) и имевшемся позитивном воздействии нейропротекторной терапии.

Устойчивость внимание, продуктивность долговременного запоминания объясняется влиянием кортексина на медиаторы нервной

системы. Показатель выполнения нейропсихологических тестов улучшился, что связано с положительным влиянием на нейродинамические и регуляторные когнитивные функции. Среди мнестических функций выраженное влияние препарат оказал на зрительную память, что можно связать с улучшением связей коры лобно-теменных долей с подкорковыми структурами (Лурия А.Р., 1969).

Среди пациентов возрастной группы старше 50 лет восстановление когнитивных функций происходит более длительно и не столь выражено, как у «молодых» лиц, что подтверждает концепцию «церебрального» резерва. Однако на фоне терапии препаратом кортексин пациенты основной группы восстанавливались за более короткий период (3 месяца), их показатели состояния когнитивной сферы оставались стабильными на протяжении года. Пациенты контрольной группы нуждались в более длительном периоде для восстановления когнитивной сферы (6 месяцев) с последующей его стабилизацией (рис. 3).

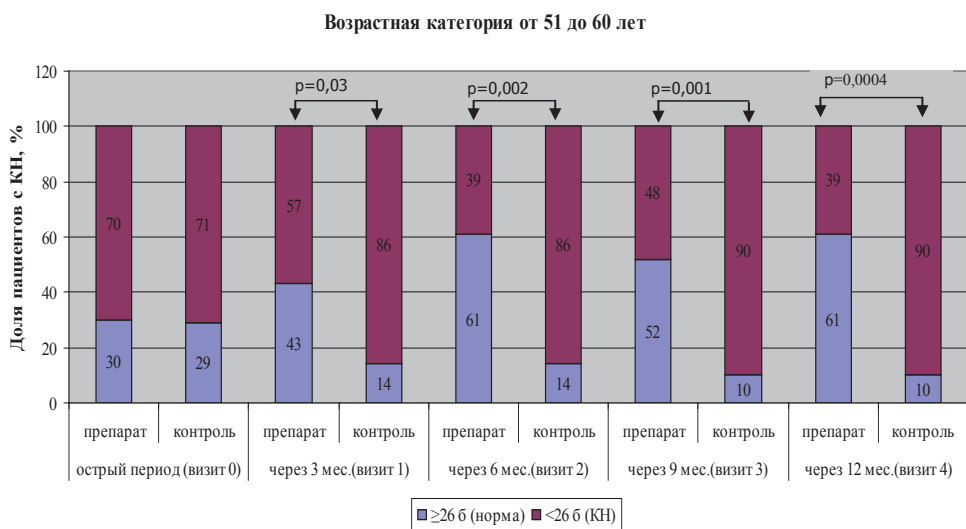


Рис. 3. Динамика КС в возрастной категории от 51 до 60 лет (МОСА-тест), $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении на визитах 1–4

Возрастная категория лиц основной группы старше 60 лет имела более стойкий когнитивный дефицит, для коррекции которого потребовалось в 2 раза больше времени при аналогичной схеме применения кортексина, интенсивность восстановления нейропсихологических показателей до нормы была ниже, отрицательной динамики не отмечалось. Через 12 месяцев у 58% пациентов основной группы эти показатели соответствовали норме, среди пациентов того же возраста контрольной группы отмечалась отрицательная динамика в состоянии когнитивной сферы и лишь 13% пациентов имели нормальные показатели по нейропсихологическим шкалам в конце периода наблюдения (рис. 4).

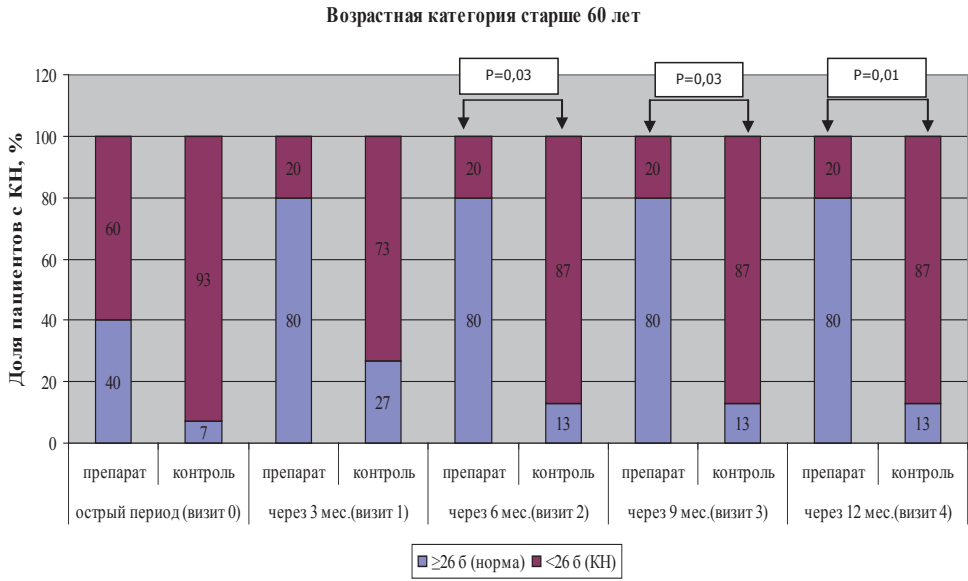


Рис. 4. Динамика КС в возрастной категории старше 60 лет, $p < 0,05$ на визитах 2–4 (МОСА-тест)

На фоне применения низкодозированной нейропротекции регресс неврологической симптоматики происходит более интенсивно по сравнению с пациентами, лечение которых ограничивалось базовой терапией, что особенно заметно в ранний восстановительный период.

У большинства пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ИИ отмечались жалобы на снижение памяти и внимания, умственной работоспособности, трудности усвоения новой информации. В течение всего периода наблюдения состояние когнитивных функций носило флюктуирующий характер с тем лишь отличием, что в основной группе показатели нейропсихологического тестирования не имели отрицательной динамики, а в группе контроля прослеживалась чёткая тенденция прогрессирования когнитивного дефицита.

Учитывая стабилизацию состояния когнитивных функций и отсроченный процесс развития КН в остром периоде ИИ (период стационарного лечения, эффективность лечебного процесса), манифестацию и прогрессирование когнитивных расстройств среди пациентов контрольной группы в амбулаторный период лечения (ранний и поздний восстановительные периоды ИИ) по сравнению с основной группой подтверждается необходимость назначения нейропротективной терапии в период максимальной возможности оказания помощи пациентам для предотвращения развития постинсультных когнитивных нарушений, т. е. за пределами стационара.

В исследовании, проходившем в течение года кортексин подтвердил эффективность у больных с ИИ и удобство применения в амбулаторных условиях.

Не выявлено непереносимости препарата, побочных эффектов со стороны органов и систем и нежелательных явлений, отказа пациентов от повторного курса проведения терапии и жалоб.

Выводы:

1. Впервые в ходе длительных исследований низкодозированная нейропротекция с кортексином доказала возможность предупреждения развития и прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений у больных с ишемическим инсультом. Доказана высокая эффективность и безопасность применения препарата в остром периоде ишемического инсульта с повторным курсом в раннем и позднем восстановительном периодах (через 3, 6, 9 месяцев от момента развития сосудистой катастрофы).

2. Включение в медикаментозную терапию кортексина способствует более быстрому и выраженному регрессу когнитивного дефицита в ранний восстановительный период ИИ с последующей стабилизацией состояния когнитивных функций в позднем восстановительном периоде.

3. Впервые на основе методологии проведенного исследования, разработана и апробирована четырехкратная (в течение года) схема нейрореабилитации пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Применение кортексина способствует:

- более выраженному, достоверно значимому регрессу неврологической симптоматики среди пациентов с ИИ, обеспечивая высокий реабилитационный потенциал, особенно в ранний восстановительный период (шкалы NIHSS, Оргогозо);
- восстановлению и стабилизации когнитивных функций у больных с постинсультными когнитивными нарушениями на протяжении всего восстановительного периода, улучшает показатели памяти, внимания, мышления (шкалы МОСА, MMSE, таблица Шульте, тест 10 слов), повышает самоконтроль, улучшая качество жизни больных.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Проблема инсульта в России // Журн. неврол. психиатр. (Приложение «Инсульт»).– 2003.– № 9.– С. 3–5.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблемы инсульта в Российской Федерации: время активных действий // Журн. неврол. психиатр. 2007;107 (8): С. 4–10.
3. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях.- М.: МЕДпресс-информ.- 2013.- 160 с.
4. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // Доктор Ру.-2013.-№ 5.- С. 7–11.
5. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии. // Медицинский совет. Психоневрология, № 4, 2012. – С.4–11.

6. *Дьяконов М.М., Шабанов П.Д.* К вопросу о нейропротективном действии пептидных препаратов.// Вестн. Росс. Воен.-мед. академии.-2011. № 1 (33).- С. 255–258.
7. *Скворцова В.И., Евзельман М.А.* Ишемический инсульт. Орёл, 2006. – 404 с.
8. *Скворцова В.И.* Развитие нейропротективных стратегий в лечении острого периода ишемического инсульта //РЛС. Доктор.Неврология и психиатрия, 2008, 11. – С. 528–530.
9. *Скоромец А.А., Дьяконов М.М./ И. И. Павлов, мозг и...кортексин.* //Вестн. Росс. Воен-мед. академии, 2004, № 2 (12). С.-29–30.
10. *Стаховская Л.В., Дьяконов М.М., Кетлинская О.С., Степанчук Ю.Б., Шамалов Н.А.* Доказательная база низкодозированной нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения: результаты мультицентрового исследования. // Медлайн-Экспресс, 2012.-№ 2 (210).- С.43–48.
11. *Шабанов П.Д.* Фармакология пептидных препаратов.//Медицинский академический журн.-2008.- Т.8, № 4.- С. 3–24.