

# НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*М. Н. Дадашева, Л. А. Подрезова, Б. В. Агафонов, Н. Н. Шевцова  
ГБУЗ МО МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского, Москва*

## Состояние вопроса

В течение последних десятилетий отмечается неуклонный рост заболеваемости, смертности и инвалидизации от болезней сердечно-сосудистой системы. По официальным данным, в Российской Федерации на долю болезней системы кровообращения приходится 53,5% всех случаев смерти среди населения и 49,8% случаев инвалидности по этой причине. Известно, что наиболее распространёнными заболеваниями системы кровообращения являются гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и нарушения ритма сердца [1]. По прогнозам ВОЗ к 2025 г. частота аритмий сердца и обращаемость за неотложной помощью, прежде всего из-за фибрилляции предсердий (ФП), повысится в 4 раза. Уже в настоящее время пароксизмы фибрилляции предсердий составляют более 30% госпитализаций с нарушениями ритма сердечной деятельности. ФП приводят к развитию кардиоэмболического ишемического инсульта, повышая риск смертности в два раза [2, 4].

ФП, или мерцательная аритмия, представляет собой сложное нарушение ритма. По частоте развития, после экстрасистол, ФП занимает второе место и составляет до 40% всех аритмий. ФП является разновидностью наджелудочковой тахикардии, при которой отмечается хаотическая электрическая активность предсердий с частотой импульсов от 350 до 700 в минуту, что приводит к невозможности их координированного сокращения.

Распространённость ФП в общей популяции составляет 1–2% и растёт с возрастом. Многоцентровые исследования выявили, что в возрасте до 60 лет эта патология отмечается у 0,5% населения, после 60 лет – у 5%, после 75 лет – у более 10%, при этом ФП в 1,7 раза чаще регистрируется у мужчин [4–6].

Согласно международным рекомендациям [7, 8], выделяется пять типов ФП:

- впервые выявленная (впервые возникший эпизод ФП);
- пароксизмальная, приступ длится не более 7 дней (обычно менее 48 часов) и спонтанно восстанавливается в синусовый ритм;
- персистирующая, приступ длится более 7 дней;
- длительная, приступ длится более 1 года, но уже принято решение о восстановлении синусового ритма;

- постоянная, длительно сохраняющаяся ФП (более 1 года), при которой кардиоверсия была неэффективна или не проводилась.

Отечественными и зарубежными авторами доказано, что ФП является значимым фактором риска развития цереброваскулярной патологии. Однако многие вопросы остаются нерешёнными [1, 3–6, 8] Учитывая рост количества больных с данной патологией, в настоящее время в экспериментальной и клинической медицине особое внимание уделяется поиску лекарственных средств с нейропротективными свойствами, которые не нарушают сердечную деятельность.

**Цель исследования** – определение, выбор и изучение эффективности и безопасности лекарственного препарата, оказывающего церебропротективное и ноотропное действие, совместимого с препаратами базисной терапии для больных ФП. Отечественный препарат пептидной структуры кортексин отвечает таким требованиям, он представляет собой лиофилизат из коры головного мозга крупного рогатого скота или свиней.

Многочисленные исследования продемонстрировали комплексное действие препарата на нейроны коры (ежедневно, внутримышечно, всего 10 мг), положительное влияние на когнитивные функции, его хорошую переносимость. Установлено, что кортексин обладает энергетически сберегающим действием [12], антиоксидантными свойствами, снижает образование свободных радикалов, блокирует процессы свободнорадикального окисления, а также регулирует процессы перекисного окисления липидов в клетках головного мозга. Эффективность препарата обусловлена его свободным проникновением через гематоэнцефалический барьер. Благодаря тому, что он регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, у пациентов успешно нормализуются аффективные расстройства [8, 10].

## Материал и методы

Обследовано 40 больных кардиологического профиля – 8 чел. (20%) – мужчины и 32 чел. (80%) – женщины, средний возраст составил  $62,8 \pm 1,2$  года. Из них – с пароксизмальной формой ФП 5 чел. (I группа), с персистирующей – также 5 чел. (II группа) и с постоянной формой ФП – 30 чел. (III группа). Госпитализация пациентов была связана с обострением болезни, развитием её осложнений или резистентностью к терапии.

Кроме общесоматического обследования, включающего ЭКГ, в т. ч. суточную, ЭХО-ЭКГ, мониторинг АД, проводилось углублённое клиничко-неврологическое и психологическое исследование. Неврологическое обследование осуществляли по общепринятой методике с оценкой состояния черепно-мозговой иннервации, двигательной, рефлекторной и координаторной сфер, чувствительности, вегетативной нервной системы, а также высших корковых функций.

Для оценки безопасности препарата проводилось общесоматическое обследование, включавшее физикальное исследование, общий

и биохимический анализы крови, ЭКГ, измерение АД, частоты пульса, а также выявление нежелательных явлений.

Для исследования когнитивных и психоэмоциональных расстройств, оценки эффективности проводимой терапии использовались шкалы и нейропсихологические тесты: краткая шкала оценки когнитивных функций («Mini-cog»); серийный счёт и субъективная шкала оценки астении.

### Результаты и их обсуждение

Неврологический осмотр выявил у всех больных дисциркуляторную энцефалопатию I–II стадии (ДЭ). По результатам нейропсихологического тестирования у 10 человек с разными формами ФП (25%) отмечены лёгкие когнитивные расстройства (ДЭ I стадии), эти больные были полностью ориентированы, хорошо выполняли задания, определяющие состояние оперативной памяти, контролировали своё поведение и эмоции, выполняли сложные инструкции. Вместе с тем у них отмечались трудности подбора слов, неспособность к длительной концентрации внимания, нарушение абстрактного мышления и снижение инициативы. При выполнении тестов «серийный счёт» и «Mini-cog» больные допускали единичные ошибки.

При неврологическом осмотре выявлялась диффузная микроочаговая симптоматика в виде поражения отдельных черепно-мозговых нервов (псевдобульбарные симптомы), нарушения симметричности сухожильных рефлексов и координации.

У 30 больных с другими, разными, постоянными формами ФП (75%) при неврологическом осмотре выявлялась очаговая неврологическая симптоматика, характерная для ДЭ II стадии с ведущим синдромом умеренных когнитивных расстройств (УКР). В этой группе 8 чел. оказались с пароксизмальной и персистирующей формами ФП и 22 чел. с постоянной формой ФП. В частности, УКР были представлены расстройствами когнитивных функций в виде снижения памяти и умственной работоспособности, расстройствами мышления, которые проявлялись некоторой замедленностью при сосредоточении и концентрации внимания, быстрой психической утомляемостью, плохой переносимостью умственных нагрузок — больные легко уставали при выполнении заданий и отвлекались. После незначительной умственной и физической нагрузки испытуемые становились малоактивными, пассивными, апатичными, вялыми, безразличными к любому виду деятельности. В отдельных случаях отмечалась аспонтанность. При выполнении тестов «серийный счёт» и «Mini-cog» больные допускали многочисленные ошибки (табл. 1).

Всем больным проводилось исследование вегетативной нервной системы и эмоциональной сферы. Клинические симптомы астении выявлены у всех пациентов (100%). Астенические расстройства, имевшиеся у больных, характеризовались выраженной физической и психической утомляемостью, нестойкостью аффекта — больные легко переходили от сниженного настроения со слезливостью к благодушию и эйфории. Диапазон астенических расстройств колебался от лёгкой

утомляемости, раздражительности, не нарушающих жизнедеятельность больных, до тяжёлых астенических состояний с невозможностью выполнять привычные функции и существенно нарушающих социально-трудовую адаптацию.

**Таблица 1**

Динамика когнитивных функций до и после лечения кортексином (в баллах)

Нейropsychологические тесты и шкалы	До лечения	Через 10 дней после лечения
Субъективная шкала оценки астении	64,0±0,9	49,0±0,1
Тест «3-х слов»	1,14±1,13	0,95±1,5
Тест «рисования часов»	7,64±0,9	8,32±1,3

Примечания: при  $p < 0,05$  по всем шкалам

Астенические расстройства коррелировали с тяжестью соматической патологии. Так, у больных I и II групп астенический синдром включал общую слабость, вялость, повышенную утомляемость, снижение активности и работоспособности. Все больные жаловались на повышенную утомляемость при физической нагрузке, раздражительность, расстройство сна, головные боли. Больные были эмоционально лабильны, нередко плаксивы, подавлены, фиксированы на своих ощущениях. У некоторых наблюдалось снижение аппетита. Суетливость, с постоянным стремлением к деятельности, отмечена у 8 больных. Для данной группы больных была характерна триада болезненных нарушений: собственно астения, вегетативные расстройства и инсомния. У 7 больных (17,3%) астенический синдром характеризовался эмоционально-гиперестетической слабостью, при которой повышенная утомляемость и истощаемость сочетались с непереносимостью даже незначительного эмоционального напряжения, а также гиперестезией (повышенной чувствительностью) к резким звукам, яркому свету, запахам, что чётко отмечено у 7 больных – 17,3%.

У всех больных III группы (30 чел.) также отмечалась клинически значимая астения (более 50 баллов всех видов астении). Выявлена общая и физическая слабость, пониженная активность, сниженная мотивация, а также психическая апатия. Больные быстро истощались, утомлялись в процессе беседы или исследования, были вялы, заторможены, пассивны, слабодушны, речь была преимущественно тихой и немодулированной.

Вегетативные расстройства имелись у 100% больных и проявлялись потливостью, вазомоторными расстройствами, неустойчивостью АД, кризами, которые у 8 больных (20%) из этой группы протекали по типу панических атак, при этом у 6 чел. из них зарегистрированы гипервентиляционные кризы, которые характеризовались яркой клинической картиной в виде приступов общей слабости, затруднения или нехватки воздуха, удушья, сдавления грудной клетки или «комка» в горле. Это состояние приводило к тому, что больной начинал глубоко и часто дышать, появлялось прерывистое дыхание, чувство трево-

ги, которое у 3 больных достигало уровня паники, сопровождавшейся страхом потери сознания, острой болью в сердце или левой половине грудной клетки. Во время приступа (или сразу после его окончания) у больных отмечались головная боль, головокружение, шум в ушах, зрительные нарушения в виде расплывчатости контуров предметов, потемнения в глазах или кругов перед глазами. У 2 больных из этой группы имели место желудочно-кишечные расстройства по типу аэрофагии и тошноты.

Больные, как с лёгкими, так и с умеренными когнитивными расстройствами (28 чел. — 70%), имели диссомнические нарушения, из них у 20% отмечались как симптомы нарушения засыпания — поверхностный сон с неприятными и тягостными сновидениями, так и нередко ночные кошмары, тревожный сон с частыми лёгкими пробуждениями в течение ночи, чувством разбитости по утрам и сонливостью в первой половине дня. Также у 20 чел. наблюдалось раннее пробуждение, когда больные испытывали чувство страха в ожидании очередного приступа пароксизма аритмии.

Осознание тяжести своего физического состояния способствовало формированию вторичных невротических включений, реактивных личностных образований. Так, у 16 чел. (40%) с разными формами ФП, наряду с астеническим синдромом, отмечались тревожные и тревожно-фобические расстройства. Имели место неустойчивость настроения, внутренний дискомфорт, раздражительная слабость. Выраженность аффективных расстройств коррелировала с тяжестью соматического состояния. Были характерны тревожное опасение за своё здоровье, а также пессимистическая трактовка своего будущего.

Когнитивные и психоэмоциональные расстройства у обследованных больных были обусловлены совокупностью дисметаболического процесса, возникшего на фоне кардиальных и нейродегенеративных нарушений.

Сложность клинической картины у больных с ФП диктовала необходимость проведения комплексной терапии — как медикаментозной, так и немедикаментозной. Для достижения максимального результата лекарственная терапия включала базисную терапию соматического заболевания, ноотропный, низкодозированный пептидный препарат кортексин, а при необходимости и немедикаментозную терапию в виде курса психотерапии.

Многочисленные исследования показали, что благодаря своему оптимальному составу кортексин усиливает метаболические процессы в головном мозге, активизирует структуры ретикулярной формации головного мозга, в итоге улучшает церебральный кровоток, то есть оказывает церебропротективное и нейротрофическое действие, что позволяет назначать данный препарат для улучшения не только когнитивных, но и психоэмоциональных функций. Кортексин вводили внутримышечно однократно ежедневно, в дозе 10 мг, курсом в течение 10 дней. Ежедневно проводилась оценка эффективности и безопасности терапии, фиксировались все нежелательные явления, изучалось

влияние проводимой терапии на артериальное давление и частоту сердечных сокращений [8, 10–12].

В результате проведённого лечения отмечался достоверный положительный клинический эффект – нейропсихологическое тестирование показало положительное влияние курса низкодозированной пептидной терапии на динамику когнитивных и эмоциональных функций. Наблюдалось улучшение состояния больных, которое проявлялось уменьшением утомляемости и увеличением умственной работоспособности (табл. 1). К концу исследования больные (достоверно) гораздо быстрее выполняли задания, они стали делать меньше ошибок, что существенно сказывалось на результатах – увеличился объём запоминания, улучшились внимание, память, мышление, повысилась работоспособность и активность.

К 10-му дню исследования у 32 больных (80%) отмечалось улучшение эмоционально-волевой сферы, что клинически выражалось уменьшением жалоб на быструю утомляемость, раздражительность, плохой сон, эмоциональную неустойчивость и тревожность, отмечались повышение настроения, общей активности больных, нормализация аппетита.

Кортексин хорошо переносится больными. Все больные закончили исследование. Побочные симптомы или аллергические реакции не отмечались. Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне безопасности, эффективности и хорошей переносимости кортексина при лечении когнитивных и психоэмоциональных нарушений у больных с ФП.

Кроме этого, со всеми больными проводилась групповая, а при необходимости – индивидуальная психотерапия. Учитывая выраженность ФП, усилия лечащего врача, в первую очередь, были направлены на формирование у больного адекватного восприятия своего заболевания, изменение его отношения к болезни, выработку навыков адаптации к изменяющемуся физическому и социальному статусу, укреплению уверенности в возможности жизни в условиях, ограниченных болезнью.

Особое значение уделялось состоянию «преодоления болезни». Преодоление (победа над болезнью) истолковывается как «преодоление стресса, а также вызываемых болезнью трудностей». Помогая больному выработать адекватное отношение к своей болезни, можно положительно влиять на её течение, усиливать эффект патогенетической и симптоматической медикаментозной терапии, которая должна быть комплексной и включать не только коррекцию артериального давления или каких-либо других соматических показателей, но и назначение нейропротективных препаратов в сочетании с психофармакологическими средствами.

Таким образом, лечение больных с ФП должно быть комплексным и может быть успешным лишь при взаимодействии врачей – кардиологов, неврологов, при необходимости психотерапевтов. Разработка принципов комплексной терапии, включающих, помимо базисной ан-

тиаритмической терапии, ноотропы, а при необходимости и психотерапию, определяла новизну представленного исследования.

## Резюме

Строго индивидуализированное отношение с соблюдением рационального сочетания базисной терапии соматического заболевания с психокоррекционными мероприятиями и фармакотерапией позволяет достигнуть значительного сокращения сроков пребывания в стационаре, уменьшения количества дней нетрудоспособности, значительного улучшения течения болезни, микроклимата в палате, нормализации внутрисемейных отношений.

Представленная тактика ведения больных с ФП позволит ускорить процесс их реабилитации, тем самым, подготовить больного к пребыванию вне больницы, снять тревогу и страх перед выпиской из стационара. Рекомендованная терапия с применением низкодозированной нейропротекции облегчает больному адаптацию, помогает справиться в периоды ухудшения состояния с возникающими эмоциональными реакциями, сокращает количество неоправданных вызовов «скорой помощи» и обращений в медицинские учреждения.

## Список литературы

1. *Струтынский А. В.* Электрокардиограмма. Анализ и интерпретация. М: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 120–123.
2. *Lloyd-Jones D.M., Wang T. J., Leip E. P. et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2004: P. 110.
3. *Falk R. H.* Etiology and complications of atrial fibrillation: Insights from pathology studies // *Am. J. Cardiol*. — 1998; 82: 10N–176N.
4. *Manyari D. E., Patterson C., Johnson D., et al.* Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic elderly subject. Correlation with left atrial size and left ventricular mass // *Am. Heart J.* — 1990; 119: P. 1069–1076.
5. *Benjamin E. J. et al.* JAMA. — 1994; 271: P. 840–844.
6. *Steward S., Hart C. L., Hole D. J., McMurray J. J.* Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew / Paisley study // *Heart*. — 2001; 86: P. 516–521.
7. *Van Gelder I. C., Groenveld H. F., Crijns H. J. et al.* Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2010 Mar; 15.
8. *Скоромец А. А., Стаховская Л. В., Белкин А. А. и др.* Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта // *Журн. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*. — 2008. — Т. 22. — С. 32–38.
9. *Pinelis V., Storozhevych T., Surin A. et al.* Neuroprotective effects of cortagen, cortexin and semax on glutamate neurotoxicity // *J. Peptide Science*. — 2008; 14 (8): P. 159–60.

10. *Мельникова Е. В., Вознюк И. А.* Эффективность нейропротекции при ишемическом инсульте. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. СПб., 2007. – С. 81–88.
11. *Алифирова В. М., Дадашева М. Н., Доронин Б. М. и др.* Клиническая эффективность фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 4. – С. 41–46.
12. *Танашян М. М., Бархатов Д. Ю., Глотова Н. А. и др.* Терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях: новые факты. Неотложные состояния в неврологии // Тр. 2-го Национального конгресса. Ред. З. А. Суслина, М. А. Пирадов. – 2011. – С. 131–135.