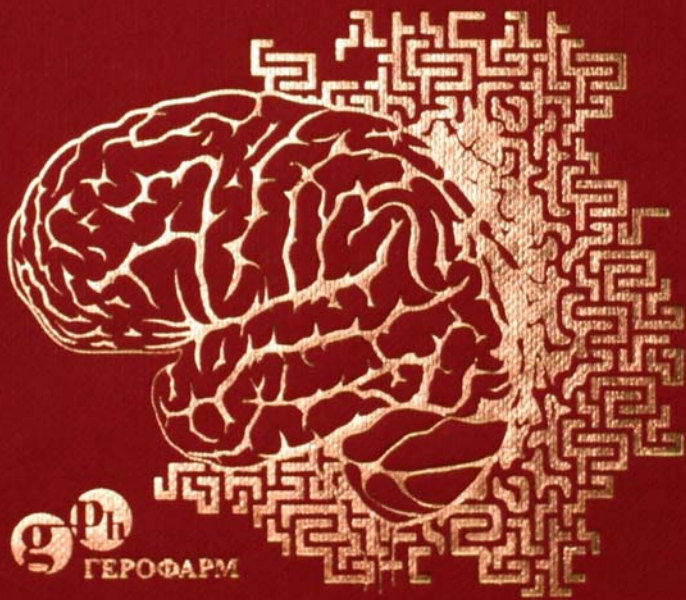


# КОРТЕКСИН

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ  
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ



**g<sup>Ph</sup>**  
ГЕРОФАРМ



«НАУКА»

## КОРТЕКСИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

**О.С. Левин**, доктор медицинских наук; **М.М. Сагова**

*Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Россия*

### CORTEXIN IN COMPLEX THERAPY FOR BRAIN DYSFUNCTIONS CAUSED BY CIRCULATORY IMPAIRMENTS

**M.M. O.S. Levin, MD, and Sagova**

*Russian Medical Academy of Postgraduate Training, Moscow*

*Cortexin affords statistically significant improvement of motor functions and life quality in patients as shown by a randomized double-blind placebo-controlled trial.*

#### Состояние вопроса

**Д**исциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся многоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющаяся в виде комплекса неврологических и нейропсихологических расстройств [1–2]. Термин «энцефалопатия» предполагает наличие не только субъективных жалоб, но и объективных признаков органического поражения мозга, которые могут быть обнаружены при неврологическом или нейропсихологическом исследовании. Основными проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии служат нарушения когнитивных (познавательных) функций, аффективные расстройства, полиморфные двигательные нарушения, включающие пирамидные, экстрапирамидные, псевдобульбарные, мозжечковые расстройства, вестибулярная и вегетативная недостаточность.

Ведущий синдром определяется преимущественной локализацией и обширностью поражения вещества мозга [3]. ДЭП – результат постепенного накопления (кумуляции) ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами.

Морфологическими субстратами ДЭП могут быть диффузное двустороннее поражение белого вещества больших полушарий (выявляющееся при КТ и МРТ как лейкоареоз), множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга, которые связаны с патологией мелких мозговых сосудов (церебральной микроангиопатией), реже – территориальные инфаркты, связанные с поражением (обычно атеросклеротическим) крупных мозговых сосудов [1, 4]. Важная роль патологии белого вещества полушарий в патогенезе ДЭП определяется спецификой кровоснабжения, осуществляемого мелкими сосудами

терминального типа, которые не образуют между собой коллатералей, а также особой чувствительностью белого вещества к гипоксически-ишемическому воздействию [1, 5].

Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии служит артериальная гипертензия, вызывающая артериосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). У больных, не страдающих артериальной гипертензией, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным артериосклерозом, амилоидной ангиопатией, васкулитами или другими причинами. Примерно в 20% случаев у пациентов с ДЭП отмечается сочетание признаков поражения крупных и мелких мозговых артерий [5].

Важными дополнительными факторами повреждения мозга при ДЭП могут быть изменение реологии и свертываемости крови, нарушение венозного оттока при стенозе или окклюзии глубоких мозговых вен, сердечная недостаточность, сахарный диабет, апноэ во сне, вторичные ликвородинамические нарушения, приводящие к расширению мозговых желудочков и компрессии трактов, проходящих в перивентрикулярной зоне.

Таким образом, ДЭП, как и инсульт, – гетерогенное состояние, которое может иметь различную этиологию и по сути представляет собой клинический синдром.

Хотя больные с ДЭП предпочитают акцентировать внимание на таких субъективных проявлениях, как головная боль, головокружение, шум в ушах, быстрая утомляемость, ядром клинической картины ДЭП, определяющим тяжесть состояния пациентов, является нарастающее ограничение нейропсихологических и двигательных функций, зависящее от разобщения между лобной корой и подкорково-стволовыми структурами [5]. Итогом нейропсихологических нарушений при ДЭП становится развитие сосудистой деменции [4]. В зарубежной литературе проблема хронических форм цереброваскулярных заболеваний длительное время рассматривалась неоправданно узко – как проблема сосудистой деменции, игнорировались ранние («до-дементные») стадии сосудистого поражения мозга. Появившаяся в последние годы концепция «сосудистой когнитивной дисфункции» (vascular cognitive impairment) существенно сблизила позиции отечественных и зарубежных неврологов и подтвердила правильность подходов, в течение десятилетий разрабатывавшихся отечественными специалистами [6].

Вместе с тем нельзя не отметить, что в отечественной клинической практике в течение многих лет имеет место гипердиагностика ДЭП. Она связана с тем, что практически любое неврологическое расстройство, отражающее дисфункцию головного мозга, у пациента пожилого возраста, особенно страдающего сердечно-сосудистыми заболеваниями, часто приписывают церебральной дисциркуляции. Результатом ошибочной диагностики бывает неадекватная терапия [2, 5].

Чтобы избежать гипердиагностики ДЭП, нужно следовать строгим диагностическим критериям, предусматривающим не только констатацию неврологического или нейропсихологического дефицита и цереброваскулярного поражения, но и доказательство наличия причинно-следственной связи между ними [2].

Для диагностики ДЭП предложены следующие критерии:

- 1) объективно выявляемые нейропсихологические или неврологические симптомы;
- 2) признаки цереброваскулярного заболевания, включающие факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, нарушения сердечного ритма и др.) и/или анамнестические признаки и/или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов или вещества мозга;
- 3) свидетельства причинно-следственной связи между 1-м и 2-м критериями: а) соответствие динамики выявленного нейропсихологического и неврологического дефицита особенностям течения цереброваскулярного заболевания (тенденция к прогрессированию с чередованием периодов резкого ухудшения, частичного регресса и относительной стабилизации) и/или б) соответствие выявляемых при КТ/МРТ изменений вещества мозга сосудистого генеза ведущим клиническим проявлениям;
- 4) исключены другие заболевания, способные объяснить клиническую картину.

Лечение ДЭП включает:

- 1) меры по предупреждению дальнейшего повреждения сосудов и вещества мозга;
- 2) улучшение когнитивных функций;
- 3) коррекцию других клинических проявлений заболевания.

Наиболее эффективной мерой по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания является воздействие на сосудистые факторы риска – коррекция артериальной гипертензии (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диуретики,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция длительного действия), гиперлипидемии (диета, статины), гипергомоцистеинемии (фолиевая кислота и витамины группы В), сахарного диабета, отказ от курения.

Появление повторных ишемических эпизодов предупреждает длительный прием антиагрегантов (прежде всего малых доз аспирина), а при высоком риске кардиогенной эмболии – антикоагулянтов (варфарина). Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также с помощью препаратов, улучшающих микроциркуляцию (например, пентоксифиллина). По некоторым данным, длительный прием антиоксидантов (например,  $\alpha$ -токоферола), а также антагониста кальция нимодипина сдерживает прогрессирование

когнитивного дефекта у больных с прогрессирующим цереброваскулярным поражением, однако в контролируемых исследованиях их эффективность пока убедительно не доказана [6].

Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы:

- 1) препараты, воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы;
- 2) препараты с нейротрофическим действием;
- 3) препараты с нейрометаболическим действием;
- 4) препараты с вазоактивным действием.

Серьезная проблема заключается в том, что отсутствуют данные плацебо-контролируемых исследований большинства этих препаратов, поэтому их эффективность не может быть подтверждена. Между тем, как показывают контролируемые исследования, клинически значимый эффект плацебо может отмечаться у 30-50% больных с когнитивными нарушениями, даже у пациентов с тяжелой деменцией [7]. Несмотря на то, что при ДЭП широко применяются препараты с вазоактивным действием (такие как винпоцетин или нисерголин), их эффективность у больных с ДЭП, особенно если говорить о долгосрочной перспективе, в испытаниях с двойным слепым контролем не подтверждена.

На сегодняшний день в контролируемых исследованиях у пациентов с цереброваскулярной патологией убедительно доказана эффективность лишь двух классов препаратов, усиливающих когнитивные функции: модуляторы глутаматных рецепторов мемантина и ингибиторов холинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин). Однако высокая стоимость ограничивает их применение при ДЭП, к тому же их действенность продемонстрирована лишь у больных с уже развившейся деменцией. Между тем эффективность терапии ДЭП на более ранней стадии, когда когнитивный дефект еще не достиг степени деменции (так называемое умеренное когнитивное расстройство), может быть более высокой. К тому же адекватная терапия на ранней стадии заболевания может предупреждать или по крайней мере отдалять развитие деменции [6]. В связи с этим настоятельно необходимы двойные слепые плацебо-контролируемые испытания эффективности лекарственных средств у пациентов с ранними стадиями ДЭП.

## Организация исследований

Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности кортексина, относящегося к препаратам нейротрофического действия, у больных с I и II стадиями ДЭП, состояние когнитивных функций у которых соответствовало критериям умеренного когнитивного расстройства и легкой деменции [8].

Кортексин — комплекс низкомолекулярных пептидов, получаемых из коры головного мозга крупного рогатого скота и оказывающих ткане-

специфическое действие на клетки головного мозга [9]. Проведенные исследования показали, что он обладает ноотропным эффектом, положительно влияя на память, внимание, мышление, функциональное состояние нервной системы, работоспособность, эмоциональное состояние, а также способен стимулировать репаративные процессы в нервной системе [10].

Согласно экспериментальным данным, кортексин способствует нормализации обмена нейромедиаторов в ткани мозга и обладает антиоксидантной активностью [10]. Была показана эффективность курсового применения кортексина у больных с последствиями черепно-мозговых травм, болезнью Альцгеймера, цереброваскулярными заболеваниями [11].

В ходе настоящего исследования 60 больных с ДЭП (средний возраст –  $67,8 \pm 8,1$  лет) были рандомизированы на 2 группы по 30 человек. 1-я группа в течение 10 дней получала кортексин в дозе 10 мг в/м, 2-я группа – плацебо. Состояние неврологических и когнитивных функций включенных в исследование больных оценивалось с помощью комплекса клинических и нейропсихологических шкал до начала лечения, сразу после завершения курса лечения и спустя 1 месяц.

По шкале общего клинического впечатления на фоне лечения кортексином клинически значимое улучшение состояния отмечено у 66% больных, тогда как на фоне введения плацебо – лишь у 25% больных. Наиболее существенное положительное влияние препарат оказывал на состояние нейродинамических и регуляторных когнитивных функций, которые преимущественно связаны с деятельностью лобно-подкорковых систем. Это выразилось в статистически достоверном (по сравнению как с исходным уровнем, так и с плацебо) улучшении выполнения Висконсинского теста сортировки карточек и теста на свободные и направленные ассоциации. Это тем более важно в связи с тем, что как показывают наши данные и результаты других исследователей, именно от состояния нейродинамических и регуляторных когнитивных функций в решающей степени зависит повседневная активность больных с ДЭП, которая в свою очередь определяет качество их жизни [8, 12].

Кроме того, на фоне лечения кортексином отмечено улучшение зрительно-пространственных функций, что проявилось в статистически достоверном (по сравнению с контролем и исходным уровнем) повышении показателей зрительной памяти и уменьшении времени визуомоторной (но не аудиомоторной) реакции. Это может быть связано с улучшением взаимодействия лобной и теменной коры, связь между которыми в значительной степени определяется подкорковыми структурами [12]. Следует также отметить существенное улучшение внимания, проявлявшееся в изменении показателей теста «кодирование» из Векслеровской шкалы интеллекта для взрослых. Наблюдались также увеличение спонтанной активности, стабилизация эмоционального состояния, улучшение ночного сна, исчезновение эпизодов ночной спутанности.

На фоне лечения кортексином подтвердилась статистически достоверная положительная динамика и в двигательной сфере, которая проявлялась главным образом в улучшении постуральной устойчивости. Повысилась устойчивость при поворотах, вставании со стула, при ходьбе, несколько улучшилась инициация ходьбы, увеличилась способность изменять скорость при ходьбе. Постуральную устойчивость, как и когнитивные функции, в значительной степени определяет тяжесть состояния больных, и связана она с нарушением взаимодействия лобной коры и подкорково-стволовых структур [12, 13].

В группе пациентов, получавших кортексин, отмечено достоверное улучшение качества жизни, которое оценивалось по шкале EuroQoL через 1 месяц после окончания введения препарата. Улучшение показателей качества жизни коррелировало с улучшением когнитивных и двигательных функций. Переносимость кортексина у всех больных была удовлетворительной. Препарат не оказывал воздействия на уровень артериального давления и функции внутренних органов, побочное действие не отмечено.

## Обсуждение

Анализ нейропсихологических и двигательных изменений, произошедших на фоне лечения кортексином, показал, что положительное действие препарата может быть связано с его влиянием на фронтостриарные и/или таламо-кортикальные связи [12, 14].

Объяснить особенности действия препарата на те или иные когнитивные расстройства можно и с точки зрения теории W.D. Oswald (1994), разделившего когнитивные функции на два независимых типа: текучие и кристаллизованные [15]. Если кристаллизованные функции длительное время, до самого позднего периода жизни, сохраняют способность к улучшению, то текучие функции прогрессивно ухудшаются после 30 лет и испытывают на себе первый удар органических поражений мозга. В то же время именно текучие функции обладают более значительным резервом для восстановления и лучше реагируют на лечение кортексином. С другой стороны, оставшиеся сохранными кристаллизованные функции могут служить опорой для когнитивного тренинга и способствовать компенсации дефекта.

Максимальное улучшение когнитивных и двигательных функций мы отметили сразу после окончания курса лечения кортексином. Спустя 1 месяц достигнутое улучшение в значительной степени сохранилось, хотя по ряду показателей отмечена тенденция к некоторому ухудшению. Тем не менее в группе плацебо после преходящего незначительного улучшения отмечена более четкая тенденция к ухудшению нейропсихологических и двигательных показателей. В итоге различия между больными, получавшими кортексин, и больными, получавшими плацебо, через 1 месяц после прекращения лечения стали более существенными, что, несомненно, указывает на эффективность исследуемого препарата.

## Выводы

1. Полученные данные позволяют рекомендовать использование 10-дневных курсов в/м введения кортексина (в дозе 10 мг) в комплексном лечении больных с ранними стадиями ДЭП.

2. Учитывая возможность медленного нейротрофического действия, в перспективе желательнее более длительное его применение и изучение эффективности кортексина при ДЭП, а также его влияния на естественное течение заболевания.

3. Накопленный клинический опыт показывает, что эффективность лечения ДЭП может быть повышена при одновременном проведении тренинга когнитивных и двигательных функций больных и использовании кортексина в комбинации с ноотропными препаратами, имеющими иной механизм действия.

## Список литературы

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997. 287 с.
2. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000. 32 с.
3. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1996.
4. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // Неврологический журнал. 2001. № 3. С.10–18.
5. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции // Достижения в нейрогеронтологии / Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА, 1995. С.189–228.
6. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurology*. 2003. V. 2. P. 89–98.
7. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // *Stroke*. 2004. V. 35. P. 1010–1017.
8. Левин О.С., Сагова М.М. Влияние кортексина на нейропсихологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии по данным двойного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования // *Terra Medica – Кортексин*. 2004. № 1. С. 15–19.
9. Головкин В.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Геронтологические аспекты биорегулирующей терапии заболеваний центральной нервной системы. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. 40 с.
10. Рыбников В.Ю., Закуцкий Н.Г. Пептидная регуляция функций мозга. СПб.: Стелла, 2000. 24 с.
11. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Рыбников В.Ю., Закуцкий Н.Г. Эффективность применения Кортексина при дисциркуляторных энцефалопатиях // *Клин. мед.* 1999. № 4. С. 42–45.
12. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment // In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (eds). *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz, 2002. P. 9–26.
13. Левин О.С. Нарушения ходьбы: механизмы, классификация, принципы диагностики и лечения // *Экстрапирамидные расстройства* / Под ред. В.Н. Штока и др. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 473–494.
14. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во МГУ, 1969. 504 с.
15. Oswald W.D., Tritt K.B. Cognitive deterioration in old age and in the course of dementia // In K.A. Jellinger et al (eds). *New trend in the diagnosis and therapy of Alzheimer's disease*. Springer-Verlag, 1994. P.105–114.