

# РМЖ

ТОМ 17

# 11

№ 11 (350), 2009

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

## НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

РУССКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

# Нейропротекторы в комплексной терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в условиях кабинета клинической нейропсихологии ЦАО Москвы

Т.Т. Батышева<sup>1,3</sup>, Е.В. Костенко<sup>3</sup>, К.А. Зайцев<sup>3</sup>, А.Н. Бойко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МГМСУ

<sup>2</sup> РГМУ и Департамент здравоохранения Правительства Москвы

<sup>3</sup> Поликлиника восстановительного лечения ЦАО Москвы

Цереброваскулярные заболевания – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации в России. Проблема церебрального инсульта носит не только медицинский, но и медико-социальный, а также экономический характер [5,7]. До 80% лиц, выживших после острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), остаются инвалидами, нуждающимися в финансовой поддержке государства.

Частота ОНМК в различных регионах мира колеблется от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год [5,12].

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют, что острые ишемические нарушения мозгового кровообращения продолжают доминировать (70–85% случаев) в структуре всех цереброваскулярных расстройств, а инфаркт мозга по-прежнему развивается примерно в 4 раза чаще, чем кровоизлияние в мозг (25–30% случаев) [4,7].

В последние годы в России ежегодно регистрируется более 450 тыс. инсультов [2,11]. При этом наблюдается «омоложение» инсульта с увеличением его распространенности среди лиц трудоспособного возраста [1].

В Москве еженедельно регистрируется 600–800 случаев острого инсульта [5]. Доля ОНМК в структуре общей смертности в России составляет 21,4%, а инвалидизация после перенесенного инсульта – 3,2 на 10 тыс. населения, занимая первое место среди всех причин первичной инвалидности. В стране насчитывается свыше 1 млн. человек, перенесших инсульт, и более чем у 80% из них имеется инвалидность разной степени тяжести. У выживших пациентов вероятность повторного инсульта составляет 30%, причем максимум приходится на первый год [7], а к труду возвращаются не более 20% больных, перенесших инсульт, причем 1/3 заболевших – это люди трудоспособного возраста [3]. Максимально раннее и патогенетически обоснованное дифференцированное лечение ишемического инсульта в сочетании с целенаправленной профилактикой повторных ОНМК позволяют приблизиться к выполнению задач, определенных Европейским региональным бюро ВОЗ, которые заключаются в снижении летальности в течение первого месяца заболевания до 20% и обеспечении независимости в повседневной жизни через 3 месяца от его начала не менее чем у 70% выживших пациентов [10].

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) – прогрессирующее состояние, характеризующееся мелкоочаговым поражением нервной системы с клиникой нарастающих нейропсихологических расстройств (снижение интеллекта, нарастающие расстройства когнитивных функций, астенические состояния, тревожно-депрессивные расстройства, рас-

стройства адаптации). Психопатологические и когнитивные нарушения возникают рано и являются факторами, затрудняющими социальную адаптацию пациентов, препятствующими продолжению трудовой деятельности в полном объеме, снижению качества жизни. Одной из частых жалоб особенно у молодых больных при очаговых поражениях головного мозга является синдром хронической утомляемости, эмоционально-лабильные расстройства [6]. Несвоевременная диагностика и лечение этих расстройств у неврологических больных может ухудшать течение основного заболевания, снижать эффективность основного курса лечения, удлинять сроки госпитализации и нетрудоспособности больных [21]. Важнейшими этапами в ведении этой категории пациентов являются диагностика нейропсихологических нарушений, установление их причин и подбор индивидуальной терапии. Клинически очевидный вариант депрессивных расстройств наблюдается не более чем у трети больных ХНМК. В остальных случаях депрессия скрывается под маской самых разных вегетативных, соматических и многочисленных алгических проявлений («скрытая» или «соматизированная» депрессия). В ряде случаев депрессия не достигает «больших» эпизодов, остается «субклинической» и без адекватного лечения, что отражается на качестве специализированного лечения [7,11].

Известно, что, при ХНМК происходит снижение церебральных нейротрансмиттерных систем, что во многом объясняет причинно-следственные связи изменения когнитивного статуса пациента (табл. 1).

В этой связи применение в комплексной терапии пациентов с ХНМК нейропротективной терапии является патогенетически оправданным. Нейропротекторы пептидной структуры обладают тканенеспецифическим действием, стимулируют репаративные процессы, регулируют соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, оказывают антиоксидантное и ноотропное действие. В основе этих эффектов лежит их способность изменять уровень нейромедиаторов в функционально значимых структурах головного мозга [7].

Особый интерес для практической неврологии представляет отечественный пептидный препарат **Кортексин®**, выделенный из коры головного мозга телят, разработанный в Военно-медицинской академии.

В связи с актуальностью проблемы нейропсихологических расстройств у неврологических больных в 9 окружных неврологических отделениях Управлений здравоохранения административных округов (ОНО УЗАО) города Москвы (ЗАО, САО, СВАО, ЦАО, ЮАО, ЮВАО, СЗАО, ЮЗАО и Зеленоградском округе) в рамках развития специализированной и стационар-земе-

щающей помощи [4,5], максимально приближенной к пациентам, созданы кабинеты клинической нейропсихологии. Эти кабинеты являются лечебно-профилактическими структурными подразделениями ОНО УЗ АО, обеспечивающими консультативную, диагностическую и лечебную нейропсихологическую помощь пациентам административного округа (табл. 2).

Разработка и оптимизация патогенетического лечения хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний головного мозга по-прежнему остается актуальным направлением современной неврологии.

В связи с изложенным на базе кабинета клинической нейропсихологии ОНО ЦАО проведено клиническое исследование эффективности и переносимости Кортексина® у пациентов с ХНМК.

**Целью данного исследования** явилась оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости препарата Кортексин® в амбулаторных условиях у пациентов с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга с синдромом умеренных когнитивных расстройств.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования:** открытое рандомизированное несравнительное.

В исследование было включено 120 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга при наличии синдрома умеренных когнитивных расстройств (табл. 3).

Кортексин® назначался в дозе 20 мг 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно в течение 20 дней.

### Критерии включения:

- пациенты от 45 до 75 лет;
- подтвержденный диагноз цереброваскулярного заболевания (КТ или МРТ головного мозга);
- наличие очаговой неврологической симптоматики;
- наличие синдрома умеренных когнитивных расстройств (количество баллов по шкале MMSE не менее 25);
- неизменность привычных для больного окружения и обстановки в течение периода исследования;
- согласие пациента участвовать в клиническом исследовании.

### Критерии исключения:

- болезнь Альцгеймера;
- нарушения когнитивных функций вследствие травмы головного мозга;
- эпилепсия;

- болезнь Паркинсона, сосудистый паркинсонизм;
- тяжелые психические заболевания (шизофрения), олигофрения;
- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз больного);
- опухоли различной локализации;
- лица, имеющие серьезные отклонения в значениях лабораторных показателей, характеризующих состояние системы гемокоагуляции;
- одновременный прием ноотропных и метаболических препаратов, а также препаратов, влияющих на системный кровоток (винпоцетин, инстенон, церебролизин, глиатилин, энцефобол, пикамилон, аминалон, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, лецитин, акатинол мемантин, селегилин, препараты и пищевые добавки, содержащие экстракт Гинкго Билоба, пентоксифиллин и др.); если пациент уже получает курс вышеуказанных препаратов, то следует либо отменить их, либо закончить курс и только через 2 недели включать пациента в исследование;
- алкоголизм или наркозависимость;
- беременные или кормящие женщины, а также женщины, у которых нельзя исключить возможность беременности;
- неспособность пациентов принимать таблетки или ориентироваться в целях исследования;
- участие в других клинико-фармакологических исследованиях;

**Таблица 2. Результаты работы кабинета клинической нейропсихологии ОНО УЗ ЦАО за 2008 год**

Число пациентов, прошедших тестирование в кабинетах клинической нейропсихологии	674	100%
Число пациентов с диагнозом деменция	456	68%
<b>Виды деменции:</b>		
– сосудистая	174	26%
– альцгеймеровского типа	114	17%
– при болезни Паркинсона	61	9%
– смешанная	107	16%
<b>Степень тяжести деменции:</b>		
– легкая	234	35%
– средняя	129	19%
– тяжелая	93	14%
Число пациентов с диагнозом тревожно-депрессивное расстройство	216	32%
Число пациентов с диагнозом невротическое расстройство	107	16%

**Таблица 1. Характеристика церебральных нейротрансмиттерных систем**

Медиатор	Главные структуры мозга	Психофизиологическая роль	Симптомы недостаточности
Дофамин	Компактная часть черной субстанции, вентральная зона покрышки моста мозга	Переключение когнитивных программ, отыскание следа памяти	Когнитивная инертность, персеверации, нарушение воспроизведения
Ацетилхолин	Базальное ядро Мейнерта, педункулярные ядра моста	Устойчивость внимания, долговременное запоминание	Отвлекаемость, импульсивность, нарушение запоминания
Норадреналин	Голубое пятно	Концентрация внимания	Уменьшение умственной работоспособности
Серотонин	Дорсальное ядро шва	Положительное эмоциональное подкрепление при достижении результата деятельности	Снижение фона настроения

- прием других препаратов, регулирующих обмен веществ.

Длительность исследования – 2 месяца. Результаты лечения оценивались через месяц (сразу после завершения курса терапии) и проспективно – через месяц после окончания лечения.

Все пациенты проходили полное соматическое и неврологическое обследование, ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных сосудов головного мозга.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовали следующие методы:

- 1) балльная оценка субъективной выраженности неврологических симптомов;
- 2) краткая шкала оценки высших психических функций MMSE – MiniMental State Examination;
- 3) шкала депрессии Бека;
- 4) Векслеровская шкала памяти (на логическую и зрительную память);
- 5) оценка активности пациента в повседневной жизни (индекс Бартела);
- 6) шкала общего клинического впечатления (CGI-C);
- 7) балльная оценка переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов).

Для оценки безопасности регистрировались все побочные эффекты проводимой терапии, установленные как по жалобам, так и при целенаправленном расспросе и анализе динамики стандартных инструментальных (продолжительность ЭКГ-интервалов) и лабораторных параметров.

Результаты исследований заносились в индивидуальную регистрационную карту и в дальнейшем подвергались статистической обработке на персональном компьютере с использованием стандартизованных функций программ Excel, Epi. Достоверность различий средних величин определяли с помощью параметрического метода (t-тест Стьюдента). Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследование показало – **Кортексин® вызывает улучшение функций у 83% больных ХНМК**, что связано с его благоприятным влиянием на когнитивную и двигательную сферы, отмечен постепенный регресс двигательных, чувствительных расстройств и координаторных нарушений. На фоне лечения отмечено достоверное улучшение (по сравнению с исходным уровнем) показателей выполнения нейропсихологических тестов, отражающих нейродинамические и регуляторные когнитивные функции, которые преимущественно связаны с деятельностью лобно-подкорковых систем. Обращает на себя внимание улучшение зрительно-пространственных функций и сенсомоторных реакций. Это может быть связано с улучшением взаимодействия лобной и теменной коры, связь между которыми в значительной степени опосредована подкорковыми структурами. Активизация нейродинамических процессов может быть связана с нормализующим действием Кортексина® на обмен серотонина.

Статистически достоверное улучшение прослеживалось при оценке психических функций по шкале MMSE

( $p < 0,001$ ), достоверно уменьшилась тяжесть инсульта к моменту окончания исследования ( $p < 0,001$ ) и повысилась активность больных в сфере повседневной жизнедеятельности – индекс Бартела ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Использование балльной оценки субъективной выраженности неврологических симптомов позволило констатировать **достоверное уменьшение выраженности эмоциональных расстройств у пациентов**. В исходных данных большинство пациентов отмечали наличие депрессии, а также жалоб астенического характера: выраженной общей слабости, быстрой утомляемости, нарушения концентрации внимания. Через 1 месяц после лечения значительная часть больных отмечала уменьшение астении, утомления ( $p < 0,001$ ), что объяснялось отчетливым психостимулирующим действием препарата (табл. 5)

Также было показано достоверное влияние Кортексина® на показатели сна – практически у всех больных улучшался процесс засыпания. Одновременно существенно уменьшалась выраженность соматовегетативных проявлений – головной боли, головокружения ( $p < 0,001$ ), выявлено достоверное комплексное действие на вегетативную дисфункцию, астенический синдром, тревожность и пониженный фон настроения.

**Таблица 3. Общая характеристика больных, включенных в исследование**

Всего больных	120
<b>Наличие инсульта в анамнезе</b>	
правополушарный	50 (41,7%)
левополушарный	54 (45%)
ВББ	16 (33,3%)
Подтверждено данными нейровизуализации	77 (64,2%)
<b>Гемипарез</b>	
правосторонний	43 (35,8%)
левосторонний	42 (35,0%)
нет	35 (29,2%)
<b>Парез, баллы</b>	
правая рука	3,56±0,15
правая кисть	3,21±0,17
правая нога	3,85±0,12
правая стопа	3,74±0,13
левая рука	3,75±0,15
левая кисть	3,51±0,16
левая нога	3,81±0,15
левая стопа	3,78±0,15
<b>Расстройства чувствительности</b>	
правосторонняя гемигипестезия	61 (50,8%)
левосторонняя гемигипестезия	53 (44,17%)
нет	6 (5,03%)
<b>Нарушения координации</b>	
есть	101 (84,17%)
нет	19 (15,83%)
<b>Расстройства интеллекта</b>	
есть	69 (68%)
нет	51 (32%)
<b>Афазия</b>	
сенсорная	3 (2,5%)
моторная	19 (15,83%)
сенсомоторная	5 (4,17%)
нет	93 (77,5%)
MMSE (средний балл)	23,6±0,5
Шкала Бартела (средний балл)	72,7±1,6
Тяжесть	4,05±0,06

Принципиально важным представляется вопрос о динамике выявленных изменений. Максимальное улучшение когнитивных и двигательных функций отмечено сразу после окончания курса лечения Кортексином®. Спустя 1 месяц достигнутое улучшение в значительной степени сохранилось.

### Оценка эффективности терапии

К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности при балльной оценке наблюдался у всех пациентов (100%), в том числе очень хороший терапевтический эффект – у 11 (9,13%), хороший – у 80 (66,7%) больных и удовлетворительный – у 29 (24,17%) человек. Не выявлено зависимости эффективности препарата от возраста и исходной тяжести клинических проявлений. Препарат не оказывал воздействия на уровень артериального давления и состояние внутренних органов.

### Побочные эффекты и переносимость

Значимых побочных эффектов и ухудшения общесоматического состояния, психического статуса у исследованных больных не зарегистрировано. В 3,3% случаев (4 пациента: 1 больной 1-й группы, 3 больных 2-й группы) в первые 2 нед. приема препарата отмечены: тошнота и шум в ушах. Эти жалобы не потребовали дополнительного лечения или отмены препарата и проходили самостоятельно.

### Заключение

Применение Кортексина® при ХНМК является патогенетически обоснованным и связано с антиапоптозным и нейропротективным действием препарата. При лечении достоверно улучшаются суммарные показатели когнитивных функций больных (по шкале MMSE). Препарат оказывает положительное влияние на память и другие интеллектуальные функции, а также на коррекцию эмоциональных нарушений у больных в раннем восстановительном периоде инсульта. Отмечены повышение мобильности и способности к самообслуживанию, бытовой активности, нормализация сна, снижение степени дискомфорта, депрессии и астении у пациентов, перенесших инсульт. Активизирующее влияние Кортексина® на нейродинамические процессы и регуляторные когнитивные функции улучшает повседневную активность пациентов, что обуславливает положительный терапевтический эффект. Сочетание ноотропного и антидепрессивного действия позволяет комплексно подходить к проблеме лечения пациентов с ХНМК и

может в определенной степени являться мерой профилактики затяжных хронических депрессий.

Результаты исследования подтверждают эффективность Кортексина® в коррекции нарушений интегративных функций при ХНМК и позволяют рекомендовать его применение в комплексном восстановительном лечении этой категории пациентов.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

**Таблица 5. Динамика неврологических и эмоциональных расстройств**

Показатель	Визит			p (визиты 1-3)
	1	2	3	
<b>Головная боль</b>				
нет	14	19	19	$\chi^2=36,8$ <0,001
легкая	21	38	61	
умеренно выраженная	81	62	39	
выраженная	4	1	1	
<b>Головокружение</b>				
нет	20	21	28	$\chi^2=36,8$ 0,0007
легкое	25	38	45	
умеренно выраженное	66	57	46	
выраженное	9	4	1	
<b>Снижение памяти</b>				
нет	19	15	23	$\chi^2=12,43$ 0,0006
легкое	37	42	50	
умеренно выраженное	49	58	45	
выраженное	15	5	2	
<b>Нарушения сна</b>				
нет	20	20	15	$\chi^2=12,05$ 0,005
легкие	51	54	76	
умеренно выраженные	48	45	25	
выраженные	1	1	1	
<b>Снижение настроения</b>				
нет	8	14	17	$\chi^2=26,06$ <0,001
легкое	57	72	82	
умеренно выраженное	46	32	21	
выраженное	9	2	0	
<b>Депрессия</b>				
нет	37	33	46	$\chi^2=10,37$ <0,016
легкая	51	62	60	
умеренно выраженная	28	25	14	
выраженная	4	0	0	
<b>Усталость</b>				
нет	13	13	17	$\chi^2=31,07$ <0,001
легкая	39	66	73	
умеренно выраженная	54	32	31	
выраженная	14	9	0	
<b>Общая слабость</b>				
нет	8	11	13	$\chi^2=25,22$ <0,001
легкая	54	70	84	
умеренно выраженная	43	32	21	
выраженная	15	2	2	

**Таблица 4. Динамика неврологических и нейро-психологических нарушений**

Показатель	1 визит	2 визит	3 визит	p (1-3 визиты)
Неврологический статус, баллы (среднее ± С.О.)	4,53±0,52 4,58±0,54	4,75±0,33 4,82±0,34	4,72±0,32 4,78±0,32	0,721
MMSE, баллы (среднее ± С.О.)	28,34±1,62 28,16±1,66	28,95±1,20 28,71±1,33	28,95±1,20 28,71±1,33	0,763
Шкала депрессии Бэка, баллы (среднее ± С.О.)	16,51±8,08 16,55±8,01	12,12±5,74 11,95±7,01	12,10±5,71 11,87±7,02	0,065
Шкала Бартела	72,7±1,6	74,8±1,5	73,6±1,6	0,044
Тяжесть	4,05±0,06	3,92±0,06	3,82±0,05	<0,001
Нежелательные эффекты	4 (3,37%)	2 (1,67%)	-	0,36