

# Открытое клиническое исследование препарата кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии

В.В. МАШИН\*, Л.А. БЕЛОВА, О.И. ЧАПЛАНОВА, А.Ф. ХУСНУЛЛИНА, А.М. МАНАСЯН

ФБГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск

## An open clinical trial of cortexin in treatment of brain ischemia

V.V. MASHIN, L.A. BELOVA, O.I. CHAPLANOVA, A.F. KHUSNULLINA, A.M. MANASYAN

Ulyanovsk State Medical

**Цель исследования** — изучение эффективности кортексина при лечении когнитивных и аффективных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), развившейся на фоне АГ или атеросклероза. **Материал и методы.** Представлен анализ результатов Всероссийского скрининга эффективности применения кортексина «Когнитивные и Аффективные Расстройства в процессе терапии Кортексином Дисциркуляторной Энцефалопатии» («КАРКаДЭ») у 50 000 пациентов с ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза, проведенного в 2013 г. в 70 городах России. **Результаты.** Все пациенты получали кортексин в дозе 10 мг/сут в течение 10 дней и были обследованы до лечения, на 11-й и 30-й дни после первого введения препарата. Углубленному анализу подвергнуты результаты лечения 500 больных ДЭ II стадии, средний возраст — 63,7±10,23 года. Эффективность лечения оценивалась с использованием 5-балльной рейтинговой шкалы субъективных и объективных неврологических симптомов, методики заучивания 5 слов, теста Шульте, шкалы MMSE, шкалы Гамильтона для оценки тревоги и краткой формы гериатрической шкалы оценки депрессии. **Заключение.** В процессе терапии уменьшилась или полностью регрессировала очаговая неврологическая симптоматика, произошли положительные изменения показателей когнитивных нарушений, нормализовалось эмоциональное состояние больных, уменьшился уровень депрессии.

**Ключевые слова:** кортексин, хроническая цереброваскулярная патология, дисциркуляторная энцефалопатия, неврологический дефицит, когнитивные и аффективные расстройства.

**Objective** — to study cortexin efficacy in treatment of cognitive and affective disorders in brain ischemia (BI) comorbid to arterial hypertension and/or atherosclerosis. **Material and methods.** The results of the all-Russian screening of cortexin efficacy «Cognitive and affective disorders during treatment brain ischemia with cortexin» conducted in 50 000 patients with BI in 70 Russian cities in 2013 were used for an analysis. All patients received cortexin in dose 10 mg/day during 10 days. Patients were examined before treatment and 11 and 30 days after the beginning of treatment. We analyzed treatment results for 500 patients with BI, stage II, mean age 63,7±10,23 years. Treatment efficacy was assessed using 5-score scale of subjective and objective neurological symptoms, the Five words test, the Schulte test, MMSE, Hamilton anxiety scale and a brief version of the Geriatric depression scale. **Results and Conclusion.** A decrease or complete regression of focal neurological symptoms, positive changes in indicators of cognitive impairment, normalization of emotional status and decrease in depression level were noted during the treatment.

**Key words:** cortexin, chronic cerebrovascular pathology, brain ischemia, neurological deficit, cognitive and affective disorders.

Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой в нашей стране и во всем мире. Ранняя диагностика сосудистой патологии головного мозга необходима для эффективного проведения лечебно-профилактических мероприятий. Неотъемлемую часть симптомокомплекса поражения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе составляют неврологические и психопатологические проявления, которые во многом определяют исход дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) [1–5]. При ДЭ ведущее значение имеет патология глубинных структур больших полушарий головного мозга. Наиболее чувствительной к гипоксии областью мозга является ретикуло-лимбико-гипоталамический комплекс, поражение которого проявляется развитием нарушений в эмоциональной сфере [6–8].

Важность выявления ранних признаков ДЭ, когнитивных нарушений связана с тем, что именно на ранних стадиях соответствующие лечебные мероприятия наиболее эффективны. Лечение, направленное на уменьшение выраженности клинических проявлений, в частности когнитивных расстройств, представляет важную медико-социальную проблему ангионеврологии [9–11]. Терапия ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза, должна быть этиотропной и патогенетически обоснованной. Она включает устранение факторов риска, улучшение церебральной гемодинамики и метаболизма мозга, коррекцию когнитивных расстройств, ведущих неврологических синдромов. Обосновано применение препаратов, обладающих вазоактивными и нейропротекторными эффектами [12, 13].

Продолжается поиск новых препаратов, демонстрирующих эффективность в лечении сосудистых заболеваний головного мозга, одним из которых является кортексин. Отечественная неврология имеет многолетний опыт применения кортексина с целью низкодозной нейропротекции при лечении неврологических заболеваний [12—15]. Механизм его действия обусловлен активацией пептидов и нейротрофических факторов нейронов, оптимизацией баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина; ГАМКергическим действием, снижением уровня пароксизмальной активности мозга, способностью нормализовывать его биоэлектрическую активность, предотвращением образования свободных радикалов.

Цель исследования — изучение эффективности кортексина при лечении когнитивных и аффективных расстройств при ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза, оценка его влияния на основные субъективные проявления ДЭ, динамику объективных неврологических симптомов ДЭ.

## Материал и методы

Представлен анализ результатов проведенного в 2013 г. в 70 городах России маркетинговым агентством DSM-group по инициативе компании «Герофарм» Всероссийского скрининга эффективности применения кортексина «Когнитивные и Аффективные Расстройства в процессе терапии Кортексином Дисциркуляторной Энцефалопатии» (КАРКАДЭ) у 50 000 пациентов с ДЭ на фоне АГ и/или атеросклероза. Все пациенты получали кортексин («Герофарм», Россия) по 10 мг/сут в течение 10 дней и были обследованы до лечения, на 11-й и 30-й дни от первого введения препарата. Анализу были подвергнуты результаты лечения 500 больных ДЭ II стадии на фоне АГ и/или атеросклероза в возрасте  $63,7 \pm 10,23$  года.

Диагноз ДЭ устанавливали на основании жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов неврологического осмотра, дуплексного сканирования магистральных артерий головы, компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Пациенты получали базовую терапию: антигипертензивные средства (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов), статины. Все включенные в исследование не получали других ноотропных, нейротрофических и вазоактивных препаратов, а также препаратов, влияющих на мозговой метаболизм и мозговое кровообращение, сосудорасширяющих средств и др.

Для оценки как основных субъективных клинических проявлений заболевания, так и объективных проявлений использовалась 5-балльная рейтинговая шкала со стандартизованными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 — симптом отсутствует, 1 — легкие проявления, 2 — умеренная выраженность, 3 — выраженные проявления, 4 — грубые проявления.

Для оценки когнитивных функций использовали метод заучивания 5 слов, пробу Шульте, шкалу MMSE. Для оценки эмоционального состояния использовали шкалу Гамильтона для оценки тревоги и краткую форму гериатрической шкалы оценки депрессии. При каждом визите фиксировали и оценивали все нежелательные явления, происходившие с пациентами от начала и до окончания лечения.

Полученные в процессе исследования данные анализировались с помощью пакета программ Statistica 10 («StatSoft Inc», США). Распределения количественных признаков описаны медианами (Me) и стандартным отклонением (SD). Для сравнения групп по порядковым и количественным признакам применен Wilcoxon Matched Pairs Test. Порог статистической значимости ( $p$ ) устанавливали на уровне 0,05.

## Результаты

Терапия кортексином способствовала существенно уменьшению выраженности объективной и субъективной симптоматики. У большинства пациентов степень выраженности жалоб снизилась от 4 до 1—2 баллов, а у значительного числа больных отмечен полный регресс жалоб. Особое место в клинической картине ДЭ занимает псевдобульбарный синдром, отражающий тяжесть течения хронической цереброваскулярной патологии. Клинически псевдобульбарный синдром проявляется дизартрией, выраженность которой на фоне терапии кортексином статистически значимо регрессировала ( $p < 0,001$ ), дисфонией, дисфагией.

Среди клинических проявлений ДЭ часто наблюдается экстрапирамидный синдром (рис. 1). Нарушение походки, постуральные нарушения и неустойчивость в пробе Ромберга уменьшились уже при обследовании при первом посещении после терапии кортексином ( $p < 0,001$ ).

Пирамидные нарушения носили негрубый характер (оживление глубоких рефлексов, положительные рефлексы Бабинского, Россоломо). В процессе терапии препаратом нормализовалось состояние рефлекторной сферы, регрессировали патологические стопные симптомы ( $p < 0,001$ ). Полученный эффект носил стойкий характер и сохранялся при повторном визите.

При проведении теста запоминания 5 слов был получен результат в 6,0 (2,1) балла, свидетельствующий о наличии первичных нарушений запоминания. При повторных визитах статистически значимых изменений (5,0 (2,30) и 5,0 (2,6) балла, соответственно) выявлено не было. При проведении теста Шульте отмечалась недостаточная концентрация внимания у обследованных больных. При повторных визитах время выполнения пробы Шульте уменьшилось с 46,0 (33,6) до 38,0 (25,9) с ( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание значительная вариабельность данных, о чем свидетельствует стандартное отклонение от

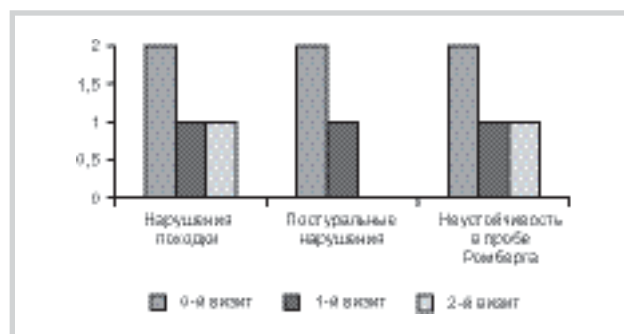


Рис. 1. Динамика экстрапирамидного синдрома при ДЭ в процессе терапии кортексином.

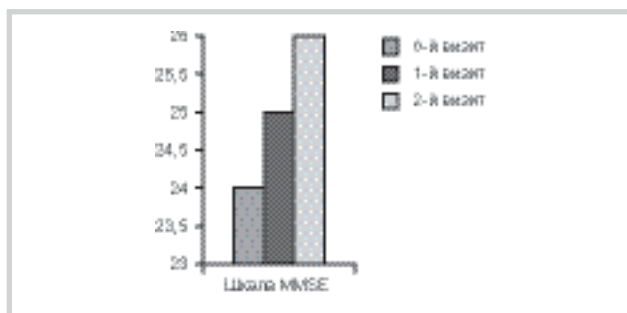


Рис. 2. Динамика когнитивных нарушений по шкале MMSE в процессе терапии кортексином (баллы).

медианы. Это может быть результатом неустойчивого внимания, так как наблюдались значительные колебания результатов по данным таблиц без тенденции к увеличению времени, затраченного на каждую следующую таблицу. Данные тестирования по шкале MMSE свидетельствуют о том, что до начала лечения у обследуемых пациентов имелись легкие когнитивные нарушения (24,0 (4,4) балла по MMSE) (рис. 2).

В ходе лечения произошли положительные изменения показателей продуктивности умственной деятельности в виде значительного уменьшения числа пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и столь же значительного увеличения числа пациентов, у которых когнитивная продуктивность либо полностью восстановилась, либо выраженность когнитивных расстройств сохранилась на уровне «легкие когнитивные нарушения», но статистически значимо улучшилась до 26,0 (3,8) балла ( $p < 0,001$ ).

Тревожные проявления оценивали по шкале Гамильтона. У больных в начале лечения были выявлены легкие тревожные расстройства — 14,0 (7,2) балла. В процессе терапии кортексином эмоциональное состояние больных нормализовалось, уровень тревожности значимо снизился до 10,0 (6,2) балла ( $p < 0,001$ ). Уровень депрессии был невысоким и в баллах соответствовал в начале лечения 7,0 (2,7), т.е. состоянию, при котором можно только предполагать наличие депрессии. Эти расстройства в процессе терапии кортексином также значимо уменьшились до 5,0 (2,2) балла ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Ранняя диагностика сосудистой патологии головного мозга имеет важнейшее значение для эффективного проведения лечебно-профилактических мероприятий [1, 2, 9]. Важность выявления преддементных степеней развития нарушения когнитивных функций связана с тем, что именно на этих стадиях соответствующие лечебные мероприятия наиболее эффективны [2, 6, 16]. Перспективным в этом отношении является патопсихологическое исследование, поскольку этот метод считается высокочувствительным по отношению к гипоксии в различных областях мозга [2, 11].

Анализ психопатологической симптоматики у больных с хронической цереброваскулярной патологией показал, что раньше всего у них развиваются астенические проявления [1, 6, 11]. Впоследствии синдром церебралестии

видоизменяется в гиподинамическую форму с нарушениями фиксационной функции памяти, узостью восприятия, истощаемостью внимания, нарушением ассоциативно-логического мышления. На ранних стадиях ДЭ выявляются также тревожно-ипохондрические реакции, поддающиеся волевому контролю эмоции, а изменение корковой нейродинамики сводится к умеренному снижению концентрации внимания [3, 6, 17, 18]. Прогрессирование ДЭ приводит к развитию различных неврологических и патопсихологических синдромов, среди которых наиболее важными являются когнитивные нарушения, часто достигающие степени деменции. Адекватное лечение ДЭ может в одних случаях замедлить, в других приостановить прогрессирование заболевания. Под влиянием терапии кортексином отмечалось существенное ослабление выраженности объективной и субъективной симптоматики ДЭ.

Все клинические и фармакологические эффекты кортексина обусловлены непосредственным влиянием нейропептидов на метаболизм нейрона — это клеточный уровень воздействия, а также изменением регуляции основных нейромедиаторных систем — серотонинергической, дофаминергической, ГАМКергической — это центральный регуляторный уровень воздействия. Два уровня воздействия обеспечивают весь спектр клинических эффектов препарата и объясняют его полифункциональность. Регуляторный характер воздействия обеспечивает включение необходимых в данный момент механизмов саногенеза [13—15].

Неврологическая и патопсихологическая симптоматика при ДЭ возникает как результат синдрома разобщения при поражении белого вещества головного мозга. Вполне логично предположить, что клеточный и центральный уровни низкодозированной нейропротекции кортексином патогенетически обоснованы при ДЭ. Так, среди различных клинических проявлений ДЭ значительное место занимает псевдобульбарный синдром [1, 6], возникающий при двустороннем поражении корково-ядерных путей [17, 19]. При экстрапирамидном синдроме преимущественно поражается нижняя половина тела, поэтому синдром паркинсонизма называют иногда паркинсонизм нижней половины туловища [1, 6]. Выявляемые множественные инфаркты обычно располагаются в области базальных ганглиев и именно при этой локализации можно говорить о синдроме паркинсонизма, для которого характерно отсутствие лечебного эффекта от L-ДОФА. В нашем исследовании экстрапирамидные расстройства были представлены нарушением походки, постуральными нарушениями, но после терапии кортексином экстрапирамидная симптоматика значительно уменьшилась, а постуральные нарушения регрессировали полностью. Также нормализовалась рефлекторная сфера, регрессировали патологические стопные симптомы, что свидетельствовало о нормализации состояния пирамидной системы.

По результатам нейропсихологического тестирования были выявлены наличие первичных нарушений запоминания и недостаточная концентрация внимания. Значительная вариабельность данных может быть результатом неустойчивого внимания, так как отмечались значительные колебания результатов по данным таблиц без тенденции к увеличению времени, затраченного на каждую следующую таблицу. На фоне терапии время выпол-

нения пробы Шульте статистически значимо уменьшилось. Данные тестирования по шкале MMSE свидетельствуют о том, что до начала лечения у обследуемых пациентов имелись когнитивные нарушения, а на фоне лечения произошли положительные изменения показателей когнитивной деятельности. В процессе терапии кортексином нормализовалось эмоциональное состояние больных. Уровень депрессии в соответствии с результатами тестирования по краткой форме гериатрической шкалы оценки депрессии изначально был невысоким, однако и эти расстройства в процессе терапии статистически значимо уменьшились ( $p < 0,001$ ).

В ходе исследования кортексин продемонстрировал высокую безопасность применения: за весь период наблюдения у больных, получавших препарат, не зафиксировано его непереносимости, побочных явлений, нежелательных взаимодействий с препаратами базисной терапии, ухудшения лабораторных и электрофизиологических показателей.

## Заключение

Лечение кортексином способствует существенному уменьшению выраженности характерной для ДЭ объективной и субъективной симптоматики. У большинства пациентов выраженность жалоб снизилась, а у значительного числа больных отмечен полный регресс жалоб. В процессе терапии кортексином уменьшилась или полностью регрессировала очаговая неврологическая симптоматика, произошли положительные изменения когнитивных функций, которые либо полностью восстановились, либо стабилизировались на уровне легких когнитивных нарушений. В процессе терапии нормализовалось эмоциональное состояние больных, уменьшился уровень депрессии.

Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать низкодозированную нейропротекцию кортексином в составе комплексной терапии пациентов с ДЭ на фоне АГ и/или атеросклероза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Л.А., Машин В.В., Никитин Ю.М., Белов В.Г. Гипертоническая энцефалопатия: клинико-патогенетические подтипы, классификация, диагностика: монография. Ульяновск: УлГУ 2010.
2. Белова Л.А., Гаврилюк О.В., Белова Н.В., Машин В.В., Биктимирова К.Т., Пинкова Е.А. Влияние антигипертензивной терапии на клинико-психологические характеристики больных гипертонической энцефалопатией. Саратов научно-мед журн 2011; 7: 4: 866—870.
3. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Consilium Medicum 2006; 12: 106—110.
4. Суслина З.А., Пирадов М.А., Варакин Ю.Я., Кадыков А.С., Танашия М.М., Гераскина Л.А., Шахпаронова Н.В. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М: МЕДпресс-информ 2009.
5. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Машин В.В., Машин В.Викт., Трунова Е.С., Глебов М.В. Практическая кардионеврология. Под ред. З.А. Суслиной и А.В. Фоякина. М: ИМА-ПРЕСС 2010.
6. Машин В.В., Кадыков А.С. Гипертоническая энцефалопатия. Клиника и патогенез (монография). Научное издание. Ульяновск 2002.
7. Belova L., Mashin V., Belova N. Hypertensive Encephalopathy: the Role of Arteriovenous Interrelations in the Formation of Its Clinical-pathogenetic Subtypes. Exp Clin Cardiol 2014; 20: 7: 892—898.
8. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E. et al. Poststroke Dementia. Clinical Features and Risk Factors. Stroke 2000; 31: 1494—1501.
9. Гаврилюк О.В., Белова Л.А., Белова Н.В., Машин В.В. Динамика качества жизни и приверженность к антигипертензивной терапии у больных гипертонической энцефалопатией. Паллиативная мед и реабилитол 2011; 1: 28—30.
10. Машин В.В., Пинкова Е.А., Винокуров Л.Н., Гаврилов В.М., Машина Т.В., Белова Л.А. Факторы риска при гипертонической энцефалопатии и возможные пути их фармакологической коррекции. Мед альманах 2011; 1: 14: 88—90.
11. Машин В.В., Белова Л.А., Гаврилюк О.В., Белова Н.В. Влияние антигипертензивной терапии на клинико-психологические характеристики больных гипертонической энцефалопатией. Саратов научно-мед журн 2011; 7: 4: 866—870.
12. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. К вопросу о нейропротекторном действии пептидных препаратов. Вестн воен-мед акад 2011; 1: 33: 255—258.
13. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб: Наука 2007.
14. Скоромец А.А., Дьяконов М.М. Кортексин. Пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб: Наука 2005.
15. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Дробленков А.В. Поведенческие эффекты пептидных препаратов кортексина и ноопепта при модуляции систем стресса-антистресса в раннем онтогенезе. СПб: Наука 2009.
16. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С. Результаты сравнительного изучения ноопепта и пирасетама при лечении больных с легкими когнитивными нарушениями при органических заболеваниях головного мозга сосудистого и травматического генеза. Журн неврол и психиат 2008; 108: 3: 33—42.
17. Hebert R., Lindsay J., Verreault R. Vascular Dementia. Incidence and Risk Factors in the Canadian Study of Health and Aging. Stroke 2000; 5: 1487—1493.
18. Neary D. Classification of the dementias. Журн неврол и психиат 2000; 1: 61—67.
19. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол журн 2006; 11: 1: 4—12.