

Динамика когнитивных нарушений у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах на фоне низкодозной нейропротекции препаратом кортексин

Л.А. БЕЛОВА*, В.В. МАШИН, В.В. АБРАМОВА, А.Н. ПРОШИН, А.Н. ОВСЯННИКОВА

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Цель исследования. Изучить влияние низкодозной нейропротекции препаратом кортексин на когнитивные нарушения в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ИИ). **Материал и методы.** Обследовали 90 пациентов с полушарным ИИ, поступивших в стационар в первые 24 ч заболевания. Больные 1-й группы ($n=30$) получали кортексин 20 мг в сутки (10+10) внутримышечно на фоне базисной терапии, больные 2-й группы ($n=30$) получали кортексин 20 мг в сутки (10+10) двумя курсами в течение 10 дней каждый с перерывом между ними в 10 дней, больные 3-й группы сравнения ($n=30$) — только базисную терапию. Для объективизации когнитивных нарушений использовали шкалы и тесты: MMSE, 5 слов, батарея лобной дисфункции, рисования часов, MoCA. **Результаты.** Отмечался более быстрый и полный регресс когнитивных нарушений у пациентов 1-й и 2-й групп, получавших кортексин, по сравнению с пациентами 3-й группы сравнения. Наилучший эффект от проведенной терапии наблюдался во 2-й группе пациентов, получивших двойной курс препарата. **Заключение.** Назначение кортексина двумя курсами по 10 дней каждый в остром периоде ИИ способствовал более полному восстановлению когнитивных функций.

Ключевые слова: кортексин, ишемический инсульт, лечение инсульта, нейропротекция.

Cognitive impairment in patients poluchennym ischemic stroke in the acute and early recovery periods in the process of neuroprotection low-dose drug cortexin

L.A. BELOVA, V.V. MASHIN, V.V. ABRAMOVA, A.N. PROSHIN, A.N. OVSJANNIKOVA

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The purpose of the study. To study the effect of repeated low-dose course of neuroprotection by drug cortexin on cognitive impairment in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke. **Material and methods.** The study involved 90 patients with poluchennym ischemic stroke. Patients of the first group received cortexin 20 mg (10+10) intramuscularly on the background of basic therapy, patients of the second group ($n=30$) received cortexin 20 mg (10+10) two courses for 10 days each with a break in between of 10 days, the patients of the third group — only basic therapy. For the objectification of cognitive impairment used a scale MMSE, a test of 5 words, the battery of frontal dysfunction, clock drawing test, MOCA test. **Results.** It was noted more rapid and complete regression of cognitive disorders in patients of the 1st and 2nd groups, in comparison with patients of the 3rd group. However, the best effect of the therapy was observed still in the group of patients treated with the double rate of the drug cortexin.

Keywords: cortexin, ischemic stroke, treatment of stroke, neuroprotection.

Цереброваскулярные заболевания до настоящего времени остаются одной из значимых медико-социальных проблем во всем мире в связи с высоким уровнем смертности и инвалидизации [1–4]. Актуальность проблемы обостряется прогрессирующим ростом частоты данной патологии [5–9].

Одним из наиболее серьезных осложнений инсульта являются постинсультные когнитивные на-

рушения (ПИКН). Особое внимание уделяется увеличению распространенности ПИКН и постинсультной деменции на фоне уменьшения смертности после инсульта и увеличения доли пожилых лиц в общей популяции [10–12]. ПИКН представляют собой любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом; выявляются в первые 3 мес после инсульта (ранние постинсульт-

ные когнитивные нарушения) или в более поздние сроки, но не позднее года после его развития (поздние когнитивные нарушения) [13]. В среднем через 6 мес после инсульта ПИКН различной степени тяжести выявляются примерно у половины пациентов, при этом $\frac{2}{3}$ составляют пациенты с легкими или умеренными когнитивными нарушениями, $\frac{1}{3}$ — пациенты с деменцией [14, 15]. Известно, что наличие ПИКН, даже не достигших степени деменции, является неблагоприятным прогностическим фактором, предвещающим более низкую степень восстановления неврологических функций [16]. Все это требует внимательного подхода к диагностике когнитивных нарушений и назначению адекватной этиопатогенетической терапии. В то же время в исследованиях, посвященных инсульту, до настоящего времени редко проводят полную оценку когнитивного дефицита. Из 190 исследований эффективности лечения в остром периоде инсульта только в 3 использовали специфические критерии оценки когнитивных функций [10].

Известно, что восстановление когнитивных и двигательных функций в большей степени происходит в остром и раннем восстановительном периодах инсульта, когда своевременное назначение патогенетически обоснованной терапии способствует уменьшению величины инфаркта мозга, улучшению исхода заболевания, максимальному восстановлению утраченных функций, более полной реабилитации пациентов и улучшению качества их жизни [12].

Одним из препаратов, широко применяемых при различных неврологических заболеваниях, в том числе в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (ИИ), является пептидный нейропротектор кортексин.

По данным литературы [13], влияние кортексина на функционально-биохимическое состояние ЦНС осуществляется за счет восстановления баланса между возбуждающими (аспартат, глутамин, глутаминовая кислота) и тормозными (ГАМК, серин, глицин) нейромедиаторами, а также в результате влияния препарата на активность ферментов, регулирующих апоптоз, антиоксидантную систему и функциональное состояние дофаминовых, ацетилхолиновых нейрорецепторов.

Цель настоящего исследования — изучение влияния повторного курса низкодозной нейропротекции препаратом кортексин на когнитивные нарушения в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ.

Материал и методы

В исследование были включены 90 пациентов с полушарным ИИ, 47 (52,2%) мужчин и 43 (47,8%) женщины, в возрасте от 45 до 79 лет, средний воз-

раст — $61,7 \pm 13,6$ года, поступивших в первичное сосудистое отделение в первые 24 часа от начала развития заболевания. *Критериями включения* были возраст от 30 до 79 лет, диагноз ИИ в каротидной системе, верифицированный в течение 24 ч от начала заболевания. *Критериями исключения* являлись полный регресс неврологической симптоматики на момент включения в исследование, признаки любого внутрисерепного кровоизлияния при проведении компьютерной томографии (КТ), ИИ в вертебрально-базилярной системе, выраженность неврологического дефицита более 25 баллов по шкале инсульта NIHSS на момент включения в исследование; признаки тяжелой сопутствующей патологии; острый инфаркт миокарда; неконтролируемая артериальная гипертензия на момент включения — систолическое артериальное давление (АД) выше 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД выше 110 мм рт.ст.; предшествующая заболеванию терапия нейропротекторами.

Больные были рандомизированы методом конвертов на 3 группы. Больные 1-й группы (30) получали кортексин в дозе 10 мг внутримышечно 2 раза в день на фоне базисной терапии в течение 10 дней, больные 2-й группы (30) получали кортексин в дозе 10 мг внутримышечно 2 раза в день на фоне базисной терапии в течение 10 дней с повторным курсом через 10 дней, больные 3-й группы (группа сравнения, 30) — только базисную терапию.

В ходе обследования пациентам проводили оценку клинико-неврологического статуса, КТ головного мозга в первые 24 ч от момента развития первых симптомов, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи), электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. Для объективизации когнитивных нарушений использовали следующие шкалы и тесты: краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination) [15], батарею тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов, тест запоминания 5 слов, монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA).

Обследование пациентов проводилось в течение острого и всего раннего восстановительного периодов ИИ в несколько этапов: при поступлении (скрининг), на 11—13-е (1-й визит), 21—28-е (2-й визит), 35—40-е (3-й визит) и 60—70-е (4-й визит) сутки, а также через 6 мес от начала заболевания (5-й визит).

На протяжении всего исследования оценивалась безопасность препарата по уровню летальности и количеству нежелательных явлений.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ StatSoft Statistica 8.0.550 Portable. Для сравнения данных применялись непараметрические критерии Манна—Уитни и Вилкоксона. Данные представлены в

Динамика когнитивных нарушений у пациентов с полушарным ИИ, баллы

Тест когнитивный	Группа пациентов	Сроки наблюдения, визиты					
		Скрининг	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
5 слов	1-я	17,4 [16; 19]	12,8 [9; 16]*	7,1 [4; 9]**	5,8 [3; 7]*	4,1 [2; 5]*	2,4 [1; 3]*
	2-я	16,6 [15; 19]	11,0 [8; 14]*	6,2 [4; 7]**	4,9 [3; 6]**	3,6 [2; 5]*	1,8 [1; 2]**
	3-я	16,6 [15; 18]	12,6 [10; 15]*	8,6 [6; 11]*	6,7 [4; 8]*	4,7 [3; 7]*	2,9 [1; 4]*
Батарея лобной дисфункции	1-я	3,1 [3; 4]	2,2 [2; 3]*	1,7 [1; 2]*	1,4 [1; 2]*	1,2 [1; 2]*	0,7 [0; 1]*
	2-я	3,1 [3; 4]	2,0 [1; 2]*	1,5 [1; 2]**	1,2 [1; 2]*	0,8 [0; 1]**	0,5 [0; 1]**
	3-я	2,9 [2; 3]	2,3 [2; 3]*	1,8 [1; 2]*	1,5 [1; 2]*	1,3 [1; 2]*	1,1 [1; 1]*
Рисования часов	1-я	29,3 [15; 40]	68,8 [60; 80]**	77,0 [75; 85]*	87,8 [80; 95]**	90,3 [90; 95]*	96,3 [95; 100]**
	2-я	29,8 [15; 40]	69,8 [65; 80]**	83,7 [80; 90]**†	90,5 [85; 95]**	96,0 [95; 100]**†	97,8 [95; 100]**
	3-я	31,8 [20; 40]	60,8 [55; 65]*	75,3 [70; 80]*	84,2 [80; 90]*	89,5 [80; 95]*	92,2 [90; 100]*
МоСА	1-я	2,0 [1; 2]	4,5 [3; 6]*	9,4 [8; 11]*	12,7 [10; 13]*	13,6 [11; 13]**	14,8 [13; 14]**
	2-я	2,1 [1; 2]	5,2 [4; 7]**	9,8 [8; 11]*	10,6 [10; 11]*	12,1 [11; 13]**	13,2 [12; 14]**
	3-я	2,3 [1; 3]	3,8 [3; 5]*	9,9 [9; 11]*	10,3 [10; 11]*	11,1 [10; 12]*	12,1 [11; 14]*
MMSE	1-я	21,1 [18; 24]	23,4 [21; 26]*	25,1 [24; 26]*	26,1 [25; 27]*	27,0 [26; 28]**	27,6 [27; 29]**
	2-я	21,3 [19; 23]	23,9 [22; 26]*	25,0 [23; 27]*	26,5 [25; 29]**	27,0 [26; 29]**	28,0 [27; 30]**
	3-я	21,9 [20; 23]	23,8 [23; 25]*	24,5 [24; 25]*	25,1 [24; 26]*	25,8 [25; 27]*	26,3 [25; 27]*

Примечание. * — достоверные различия показателя между визитами ($p < 0,05$); ** — достоверные различия с 3-й группой; † — достоверные различия с 1-й группой.

виде медианы и 25—75-перцентилей (Ме [25%; 75%]). Порог статистической значимости (p) устанавливали на уровне 0,05.

Результаты

На момент включения в исследование статистически значимых различий выраженности когнитивных нарушений между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Был проведен анализ динамики когнитивных нарушений в 3 группах пациентов (см. таблицу).

При исследовании памяти с помощью теста «5 слов» у пациентов всех групп отмечалось улучшение качества непосредственного и отсроченного воспроизведения списка предложенных им слов. В 1-й и 2-й группах было выявлено статистически значимое улучшение памяти по сравнению с 3-й группой начиная со 2-го визита, но к 5-му визиту значимые отличия от группы сравнения были выявлены только во 2-й группе пациентов.

Проведение теста батарея лобной дисфункции показало улучшение когнитивных функций у пациентов всех групп, однако во 2-й группе, начиная со 2-го визита, отмечалось статистически значимое улучшение концептуализации, беглости речи и внимания по сравнению с 3-й группой. Пациенты более точно проводили обобщение между парами слов, называли большее количество слов на букву «с», затрачивая на это меньше времени, более точно выполняли тесты на внимание.

При проведении теста рисования часов статистически значимое улучшение когнитивных функций и зрительно-конструктивных навыков было выявлено у пациентов всех групп. Во время скрининга у пациентов 1-й и 2-й групп в среднем отмечались

незначительные неточности расположения стрелок, что соответствует 9 баллам из 10, в то время как в 3-й группе наблюдались более грубые неточности. В 1-й и 2-й группах были статистически значимые отличия по сравнению с группой сравнения начиная со 2-го визита. Во 2-й группе были выявлены статистически значимые отличия когнитивных функций по сравнению с 1-й во время 2 и 4-го визитов. Рисунки пациентов постепенно стали отличаться ровностью и замкнутостью линий, гармоничностью и соразмерностью деталей, точным расположением чисел и стрелок в соответствующих квадрантах циферблата изображаемых часов.

При проведении теста МоСА статистически значимые различия были выявлены при 2-м визите у пациентов 1-й и 2-й групп, в сравнении с 3-й группой. Больные стали более точно и быстрее выполнять задания, рисовать линии от цифры к букве в возрастающем порядке. Улучшились зрительно-конструктивные навыки, стали более точно копировать рисунок, к окончанию исследования у большинства больных 1-й и 2-й групп рисунок был трехмерным, все линии прорисованы, практически параллельны и их длина одинакова, не было лишних линий. Улучшилась память, пациенты стали воспроизводить названные ранее слова, улучшилось внимание, они стали называть числа в обратном порядке, улучшилось серийное вычитание. Обследуемые стали точнее ориентироваться, называли точную дату и точное место своего местонахождения.

При проведении экспресс-оценки когнитивных функций по шкале MMSE выявлена статистически значимая положительная динамика во всех группах пациентов начиная с 1-го визита ($p < 0,05$). Наиболее

выраженное восстановление когнитивных функций по сравнению с группой, получавшей только базисную терапию, отмечалось во 2-й группе пациентов с 3-го визита, в 1-й группе — начиная с 4-го визита. К окончанию наблюдения во 2-й группе пациентов по шкале MMSE среднее значение составило 28 баллов, что свидетельствовало о значительном улучшении когнитивных функций у пациентов данной группы: полностью восстановилась ориентация во времени, месте, пространстве, собственной личности, улучшилась концентрация внимания, пациенты могли пересказать прочитанное и смогли точнее выполнять письменные инструкции.

Обсуждение

Полученные результаты доказывают эффективность кортексина для коррекции когнитивных нарушений в остром периоде ИИ. Об этом свидетельствует более быстрый и полный регресс когнитивных нарушений у пациентов 1-й и 2-й групп, получавших кортексин, по сравнению с пациентами 3-й группы, получавших только базисную терапию. При этом наилучший эффект лечения наблюдался у пациентов 2-й группы.

Таким образом, исследование показало высокую эффективность повторных курсов применения кортексина по сравнению с однократным курсом лечения и только базисной терапией. Назначение кортексина двумя курсами по 10 дней каждый (ежедневно внутримышечно по 10 мг утром и 10 мг днем) способствует более полному восстановлению когнитивных функций. Полученные результаты позволяют рекомендовать кортексин для лечения и реабилитации больных в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

В ходе исследования кортексин продемонстрировал высокую безопасность применения. За весь период наблюдения у больных, получавших препарат, не зафиксировано ни одного летального исхода, непереносимости, побочных явлений, нежелательных взаимодействий с препаратами базисной терапии, ухудшения лабораторных и электрофизиологических показателей. Следует отметить тот факт, что на фоне выраженного антиастенического действия кортексина не отмечено побочных эффектов от его применения в виде усиления раздражительности, эпизодов психомоторного возбуждения, нарушений сна. Комплаентность к проводимой терапии у вошедших в исследование пациентов составила 100%.

ЛИТЕРАТУРА

- Скворцова В.И. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». М.: Реал Тайм; 2011.
- Машин В.В., Белова Л.А., Прошин А.Н., Абрамова В.В. Влияние терапии Кортексином на вероятность развития СПОН при ишемическом инсульте. *Фарматека*. 2015;7:58-63.
- Машин В.В., Пинкова Е.А., Винокуров Л.Н., Гаврилов В.Н., Машина Т.В., Белова Л.А. Факторы риска при гипертонической энцефалопатии и возможные пути их фармакологической коррекции. *Медицинский альманах*. 2011;1(14):195-197.
- Белова Л.А., Машин В.В. *Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии*. Ульяновск: УлГУ; 2015.
- Siegler JE, Martin-Schild S. Early Neurological Deterioration (END) after stroke: the END depends on the definition. *International Journal of Stroke Organization*. 2011;6:211-212. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00596.x
- Машин В.В., Белова Л.А., Сапрыгина Л.В., Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Суслина З.А. Факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(1):4-9.
- Lindsay P, Furie KL, Davis SM, Dnnan GA, Norrvg D. World stroke organization global stroke services guidelines and action plan. *Int J Stroke*. 2014;9(100):4-13. doi: 10.1111/ij.12371
- Belova L, Mashin V, Belova N. Hypertensive Encephalopathy: The Role Of Arteriovenous Interrelations In The Formation Of Its Clinical-Pathogenetic Subtypes. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2014;20(7):892-898.
- Алиферова В.М., Дадашева М.Н., Доронин Б.М., Коваленко А.В., Локштанова Т.М., Мартынов М.Ю., Мешкова К.С., Салимов К.А., Стаховская Л.В., Чефранова Ж.Ю., Шамалов Н.А. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:4:41-46.
- Белова Л.А., Машин В.В., Сапрыгина Л.В., Кравченко М.А., Гнедовская Е.В., Ощепкова Е.В., Варакин Ю.Я., Суслина З.А. Структура цереброваскулярной патологии в открытой популяции работоспособного населения г. Ульяновска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;4(8):4-8.
- Leys D, Pasquier F. *Post-stroke dementia*. VASCOG, San Antonio; 2007:21. doi: 10.1017/cbo9780511586521.022
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-Arien International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-260. doi: 10.1212/wnl.43.2.250
- Гусев Е.И., Боголепова Н.Н. *Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях*. М.: Медпресс-информ; 2013.
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia. *Lancet Neurol*. 2009;8:1006-1018. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70236-4
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Minimental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12:189-198. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199805)13:5<285::aid-gps753>3.3.co;2-m
- Усольцева Н.И., Левин О.С. *Соотношение когнитивных и двигательных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт*. Современные подходы к нейрореабилитации. М.: 2007.