

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Бадашкеев М.В., Шобоев А.Э.

ОГБУЗ «Боханская РБ», Бохан, e-mail: badashkeevm@mail.ru

В данном опытно-экспериментальном клиническом исследовании рассматриваются пути повышения эффективности комбинированной нейропротекции в восстановлении когнитивных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Российская медицина на современном этапе развития достаточно часто сталкивается с цереброваскулярными заболеваниями, которые являются одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии, учитывая высокую распространенность данной патологии в популяции. В большинстве современных медицинских научных трудов в восстановительном лечении постинсультных больных рекомендуется внедрение комбинированной нейропротекции; данный подход, на наш взгляд, является эффективным в восстановлении когнитивных функций у пациентов. Основным путем восстановления когнитивных функций мы считаем использование препарата «Цитиколин» в комплексе с препаратом «Кортексин». В нашем клиническом исследовании приняли участие 112 пациентов с длительностью заболевания от момента развития ишемического инсульта более 1 года. В целях объективизации оценки когнитивного дефицита использовалась Монреальская шкала. В ходе проведения клинического исследования мы проанализировали полученные статистические данные, которые также подтверждают эффективность комбинированной нейропротекции цитиколина и кортексина в восстановлении когнитивных функций в реабилитационном периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, когнитивные функции, восстановительное лечение, нейропротекция, фармакотерапия, комбинированная нейропротекция.

EFFECTIVENESS OF COMBINED NEUROPROTECTION IN COGNITIVE RECOVERY AFTER ISCHEMIC STROKE

Badashkeev M.V., Shoboev A.E.

OGBUZ «Bokhansk RB», Bohan, e-mail: badashkeevm@mail.ru

This experimental clinical trial examines ways to improve the efficacy of combined neuroprotection in cognitive recovery in patients who have undergone ischemic stroke. Russian medicine at the present stage of development often encounters cerebrovascular diseases, which are one of the most pressing problems of modern neurology, given the high prevalence of this pathology in the population. In most modern medical scientific papers in the restorative treatment of post-stroke patients, it is characterized by the introduction of combined neuroprotection, this approach is in our opinion the most effective in restoring cognitive functions in patients. We focus on the restoration of cognitive functions in the combined pharmacotherapy «Citicoline» in integrated use with the drug «Cortexin». Our clinical trial involved 112 patients with disease duration from the time of ischemic stroke development over 1 year. The Montreal Scale was used to objectively assess cognitive deficits. During the clinical study, we analyzed the resulting statistics, which also support the effectiveness of combined neuroprotection of cyticoline and cortexine in the restoration of cognitive functions in the rehabilitation period of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, cognitive functions, restorative treatment, neuroprotection, pharmacotherapy, combined neuroprotection.

В современный период развития российской медицинской науки цереброваскулярные заболевания являются одной из наиболее актуальных проблем практикующих неврологов, что напрямую связано с высокой распространенностью данного заболевания в популяции. В большинстве современных медицинских научных изысканий восстановительное лечение постинсультных больных характеризуется внедрением комбинированной нейропротекции; в данном исследовании также рассматривается метод, способствующий восстановлению

когнитивных функций у пациентов, перенесших инфаркт мозга. Основной упор восстановительного лечения комбинированной нейропротекцией делается на способности нервной ткани к структурно-функциональной перестройке и реорганизации. Такой комбинацией являются ноотропные препараты, обладающие нейромедиаторными свойствами, и препараты нейропептидного происхождения. Наиболее известные из них, зарегистрированные в РФ, – «Цитиколин» и «Кортексин». На наш взгляд, комбинация этих препаратов является интересной и актуальной, так как разнонаправленные свойства этих препаратов могут значительно повышать эффективность восстановительного лечения пациентов, перенесших ишемический инсульт.

По статистическим данным, ежегодно 6 млн человек в мире переносят инсульт, а приблизительно 4–4,5 млн инсультов завершаются летальным исходом. В России в среднем отмечается 500–600 тыс. инсультов в год, что соответствует в процентном отношении мировым показателям количества летальных исходов и тяжелой инвалидизации. Основными нарушениями у пациентов, перенесших инсульт, являются гемипарез конечностей, речевые дисфункции, когнитивные нарушения, которые, на наш взгляд, обратимы при условии соблюдения мультидисциплинарного подхода и использования комбинированной нейропротекции. Довольно значимым является временной фактор, особенно восстановление когнитивных функций. По мнению авторитетных ученых, восстановительное лечение пациентов, перенесших ишемический инсульт, необходимо начинать, едва минует острый период, что в целом благоприятно сказывается на восстановлении как двигательных и речевых функций, так и когнитивных. По результатам многих фармако-эпидемиологических исследований можно с уверенностью утверждать, что ноотропная терапия чаще всего имеет высокую эффективность при легких и умеренных когнитивных нарушениях с учетом возраста и коморбидного фона. По мнению И.В. Дамулина, наиболее проблемным полем являются нарушения когнитивных функций головного мозга. Эмпирические данные свидетельствуют, что когнитивный дефицит после перенесенного ишемического инсульта составляет приблизительно 40–84%, что является весьма значимой проблемой в социальной и профессиональной адаптации пациентов. Многие современные ученые в своих научных трудах и клинических исследованиях отмечают значительный рост количества пациентов 30–40-летнего возраста [1, 2].

Практическое применение комбинированной нейропротекции при восстановительном лечении пациентов, перенесших ишемический инсульт, требует клинического наблюдения со стороны исследователей и практикующих врачей. В данной работе особое внимание уделяется сочетанной терапии препаратами «Цитиколин» и «Кортексин» в восстановлении когнитивных

функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт, а динамические показатели оценены при помощи Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) [3].

В современной медицинской науке наиболее известными, распространенными препаратами с нейропротективными свойствами, положительно влияющими на восстановление постинсультных когнитивных нарушений, являются следующие: церебролизин, кортексин, актовегин, цитиколин, холинальфоцерат. Однако во многих научных источниках наиболее высокую эффективность по данным метаанализов отмечают у цитиколина [4]. Цитиколин оказывает нейропротективное действие при острой и хронической ишемии головного мозга. Известно, что цитиколин улучшает синтез фосфатидилхолина в ишемизированной ткани, вследствие чего происходит значительная стабилизация клеточных мембран. Кроме того, в поврежденных нейронах мозга восстанавливается синтез белков, нуклеиновых кислот, ацетилхолина и других нейротрансмиттеров [5, 6]. Приведенные данные исследований зарубежных ученых (Y. Tanaka, K. Minematsu, T. Hirano, M. Nacajima, H. Naritomi) методом позитронно-эмиссионной томографии указывают на улучшение когнитивных функций на фоне введения цитиколина, который коррелирует с повышением церебральной перфузии [7, 8].

Во многих клинических исследованиях особое внимание уделяется свойствам низкомолекулярных нейропептидов, проникающих через гематоэнцефалический барьер и оказывающих многоплановое действие на центральную нервную систему. Одним из нейропептидных нейропротекторов является отечественный препарат кортексин, содержащий комплекс низкомолекулярных пептидов (массой от 1 до 10 кДа). Механизм его действия обусловлен активацией нейротрофических факторов мозга нейропептидов; стабилизацией баланса тормозных и возбуждающих аминокислот, серотонина, дофамина; ГАМК-ергическим воздействием; снижением уровня судорожной готовности головного мозга [9, 10].

В большинстве случаев препараты апробированы в качестве монотерапии, сравнительно недавно большой интерес вызвало их комбинированное применение при восстановлении неврологических функций после инсульта. Цитиколин в сочетании с лекарственным средством природного происхождения (нейропептидом «Кортексин») может найти применение у больных с сосудистыми когнитивными нарушениями в реабилитационном периоде после перенесенного ишемического инсульта, оба эти препарата обладают широким спектром фармакологического действия.

Цель исследования – определить эффективность комбинированной фармакотерапии цитиколином и кортексином в восстановлении когнитивных функций у больных в реабилитационном периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы исследования. Проведен клинический сравнительный анализ в группах больных, получавших препараты «Цитиколин» и «Кортексин» в реабилитационном периоде после ишемического инсульта, которые были сопоставимы по длительности заболевания, возрасту и полу. Клиническое исследование было проведено с разрешения этического комитета. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на включение в исследование. В исследование были включены пациенты, имеющие легкий и умеренный нейрокогнитивный дефицит, которые перенесли ишемический инсульт более 1 года назад. Возраст пациентов варьировал от 55 до 75 лет (средний возраст составил 64,5 года). Исключение из группы составили пациенты, имевшие грубые когнитивные, двигательные нарушения (гемиплегию) и речевые нарушения вследствие инфаркта мозга. Для изучения комбинированного эффекта препаратов «Цитиколин» и «Кортексин» отбирались пациенты, которые прошли диагностическое исследование у медицинского психолога, невролога. Все пациенты были подробно информированы о безопасности клинического исследования. В соответствии со всеми критериями были пролечены и обследованы 112 пациентов, поступивших в ОГБУЗ «Боханская РБ» в период 2019–2020 гг. Все пациенты были разделены на 3 группы. 1-я группа – 38 пациентов, получавших кортексин 20 мг в/м в сочетании с базисной терапией. 2-я группа – 37 больных, получавших цитиколин 2000 мг в сочетании с базисной терапией. 3-я группа – 37 больных, которым проводилась комбинированная нейротрофика препаратами цитиколин в дозе 2000 мг в/в кап в сутки и кортексин 20 мг в/м [11]. Диагностика нейрокогнитивных функций включала изучение динамики речевых функций, кратковременной и рабочей памяти, внимания, абстрактного и операционного мышления. С этой целью использовалась Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA). Для статистического анализа между группами использовались: U-критерий Манна–Уитни (U-test Mann–Whitney) для двух независимых выборок и критерий Вилкоксона (Wilcoxonsigned-ranktest) для двух зависимых выборок. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ произведен в пакете STATISTICA 20 [12].

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе анализа результатов нашего клинического исследования комбинированной нейротрофики препаратами кортексин 20 мг в/м и цитиколин в дозе 2000 мг в/в кап в сутки мы определили, что уже после 10 дней восстановительного лечения отмечается положительная динамика кратковременной памяти, долговременной памяти, слухоречевой памяти; больные, перенесшие ишемический инсульт, более эффективно выполняют логико-математические и арифметические задания в конце курса восстановительного лечения. Проводимое нами контрольное исследование уже выписанных пациентов, прошедших восстановительное лечение в нашем отделении, после 30

и 50 дней также подтвердило положительную динамику восстановления когнитивных функций, а также социально-адаптивных механизмов.

Таким образом, полученные нами результаты комбинированного применения комплексной нейропротекции препаратами «Цитиколин» и «Кортексин» в значительной степени подтверждают эффективность восстановительного лечения и положительную динамику восстановления когнитивных функций, что в принципе объясняется взаимодополняющими механизмами в энергетической клеточной регуляции нейронов головного мозга. Также, учитывая разнообразный полипептидный и аминокислотный состав препарата «Кортексин», прежде всего можно отметить его метаболотропное воздействие на центральную нервную систему, которое заключалось в увеличении транспорта глюкозы в клетки головного мозга, активации и растормаживании гликолиза, «включении» в циклы аминокислот: пролина, лейцина. Содержание в препарате тормозных аминокислот (глицина, таурина, ГАМК, серина) противодействует медиаторному дисбалансу, что поддерживает трофотропную нейротрансмиссию. Ранее нейротрофическое лечение полипептидов в комбинации с нейромедиаторным веществом цитиколин способствует улучшению когнитивных функций.

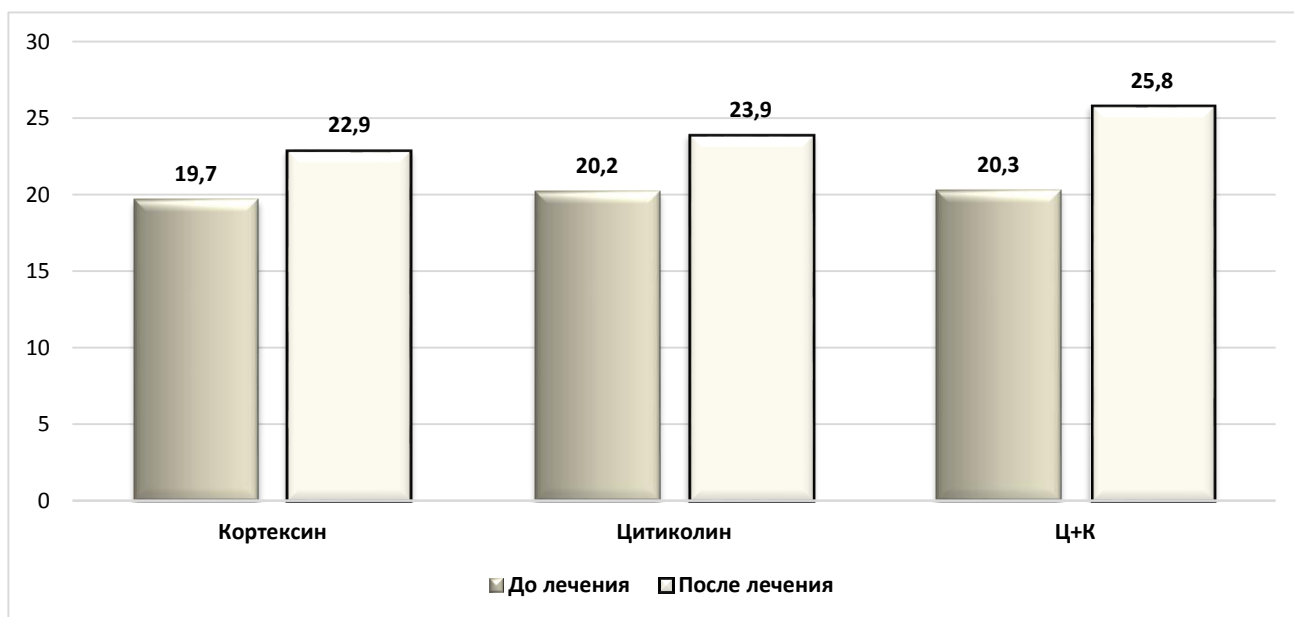
Цитиколин является прямым стимулятором холинергической системы; осуществляет роль нейропозитина для центральных нейронов, также обладает метаболотропным воздействием на цикл Кори и шунт Кеннеди. В условиях реперфузионных атак на клетки мозга цитиколин ограждает от избыточных катехоламиновых воздействий [13, 14].

Таким образом, с учетом знания физиологии нервных клеток, этапов каскада ишемических реакций и процессов запрограммированной гибели клеток полученные результаты исследования указывают на целесообразность назначения комплексной нейропротекции при когнитивной реабилитации, поскольку, на наш взгляд, в данном случае лучше будет поддерживаться клеточный гомеостаз, что повысит функциональность нейронов в условиях гипоксии и ишемии нейронов головного мозга. На основании клинического опыта можно заключить, что применение комбинированной нейропротекции является обоснованным при постинсультных когнитивных нарушениях.

При анализе оценки интеллектуальных нарушений, оцениваемых по Монреальской шкале когнитивных функций в день поступления, достоверных различий между группами не было выявлено. Длительность стационарного лечения составила 14 дней. Возрастной состав пациентов: 30–39 лет – 1,8%, 40–49 лет – 12,7%, 50–59 лет – 38,18%, 60 лет и старше – 47,2%.

При исследовании мнестико-интеллектуальных функций по шкале МоСА выявлено, что прирост средних значений в 1-й группе за весь период лечения составил 3,2 балла, во 2-й группе прирост составил 3,7 балла. При применении комбинированной ноотропной терапии в

3-й группе эта оценка выросла на 5,5 балла, что выразалось в улучшении высших психических функций, таких как память, внимание, регистрация, речевые функции (рис.).



Среднее значение тестирования когнитивных функций пациентов с инсультом до и после восстановительного лечения по шкале МоСА

Во всех исследуемых группах отмечается прирост средних значений по шкале МоСА, несмотря на одинаковые данные исходных средних значений до лечения. Лишь в группе, где пациенты принимали комбинированную терапию (цитиколин в дозе 2000 мг в/в капельно в сочетании с кортексином 20 мг в/м), были достигнуты нормальные значения – 26 баллов (рис., табл. 1).

Таблица 1

Результаты непараметрического анализа сдвигов в значении шкалы МоСА до и после восстановительного лечения в исследуемых группах

Группы	Z-критерий Вилкоксона	p-уровень
1-я группа (кортексин)	2,73	0,006
2-я группа (цитиколин)	3,54	0,004
3-я группа (цитиколин + кортексин)	4,54	0,00001

Результаты различий в распределении значений шкал между группами пациентов с разной комбинацией лечебных препаратов демонстрируют, что показатели восстановления

когнитивных нарушений после лечения цитиколином и кортексином статистически значимо выше, чем при монотерапии кортексином (табл. 2) и монотерапии цитиколином (табл. 3)

Таблица 2

Результаты непараметрического анализа по критерию Манна–Уитни различий в распределении значений шкал между пациентами 1-й и 3-й групп

	U-критерий Манна–Уитни	P-уровень	Медиана (кортексин)	Медиана (цитиколин + кортексин)
MoCA до	311,5	0,48	20	20,0
MoCA после	185,5	0,01	23	26,0

Таблица 3

Результаты непараметрического анализа по критерию Манна–Уитни различий в распределении значений шкал между пациентами 2-й и 3-й групп

	U-критерий Манна–Уитни	p-уровень	Медиана (цитиколин)	Медиана (цитиколин + кортексин)
MoCA до	305,5	0,46	20	20,0
MoCA после	194,5	0,01	24	26,0

В нашем исследовании цитиколин является базисным в комбинированной терапии, поскольку оказывает плеiotропный эффект воздействия на ишемические повреждения головного мозга, а также проявляет значительную эффективность в восстановлении структуры и функции нервной ткани. Экспериментально доказано, что цитиколин в значительной степени уменьшает дегенерацию нейронов гиппокампа, вызванную введением бета-амилоида, также он уменьшает негативные отложения бета-амилоида в головном мозге, что способствует положительной динамике восстановления когнитивных функций [15].

Таким образом, комбинированная нейропротекция препаратами кортексин 20 мг в/м и цитиколин в дозе 1000 мг в/в капельно в восстановительном лечении пациентов, перенесших ишемический инсульт, доказала свою значимость и эффективность в восстановительном эффекте когнитивных функций пациентов. Положительная восстановительная динамика речевых функций, памяти, восприятия наблюдается практически с первых дней курса лечения, а восстановление концентрации внимания, мышления, интеллектуальных способностей, гнозиса, праксиса – в основном после 8–10 дней терапии. В целом у большинства пациентов

наблюдается положительная динамика восстановления когнитивных функций к окончанию лечения.

Заключение. Сегодняшняя российская медицина довольно широко внедряет различные подходы и технологии в реабилитации и восстановительном лечении пациентов, перенесших ишемический инсульт, но, на наш взгляд, комбинированной фармакотерапией также возможно добиться положительных результатов. Поэтому проведенное нами клиническое исследование является актуальным и доказывает эффективность комбинированной фармакотерапии цитиколином и кортексином в сравнении с монотерапией кортексином или цитиколином в восстановительном лечении после ишемического инсульта, а также постинсультных когнитивных расстройств. Также в ходе нашего клинического исследования мы пришли к следующим выводам:

– цитиколин и кортексин в сочетании значительно увеличивают нейроцитопротективный и ноотропный эффект, что благоприятно сказывается на мнестических функциях, восстановлении эмоциональной лабильности, лечении тревожно-депрессивных механизмов, утомляемости, головокружения;

– сочетание данных препаратов положительно влияет на умственную работоспособность, пациенты быстрее выполняли логико-арифметические задачи, что в целом положительно влияет на неврологический статус, причем не вызывая никаких побочных эффектов.

Таким образом, полученные нами результаты в ходе клинического исследования могут быть рекомендованы для восстановительного лечения пациентов, перенесших ишемический инсульт. Также данная комбинация препаратов может быть рекомендована к применению при всех формах ишемических цереброваскулярных заболеваний.

Список литературы

1. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии // Фарматека. 2011. № 19. С. 30-51.
2. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии // Медицинский совет. Психоневрология. 2012. № 4. С. 4-11.
3. Бадашкеев М.В., Шобоев А.Э. Особенности комбинированной нейропротекции в восстановлении когнитивных функций после перенесенного инсульта // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации материалы: XXXIII Международной научно-практической конференции (г. Пенза, 15 апреля 2020 г.). Пенза: Издательство МЦНС «Наука и просвещение», 2020. С. 205-208.

4. Saver J.L. Цитиколин: новые сведения о перспективном лекарственном средстве, осуществляющем нейропротекцию и нейрорепарацию // Международный неврологический журнал. 2010. № 1 (31). С. 108-117.
5. Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Сторожевых Т.П., Штучная Г.В., Пинелис В.Г., Дьяконов М.М. Кортексин: нейропротекция на молекулярном уровне // Нейроиммунология. 2010. Т. 8. № 1-2. С. 34-40.
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ») // Неврологический журнал. 2012. № 4. С. 49-55.
7. Tanaka Y., Minematsu K., Hirano T. Effects of CDP-choline on dynamic changes in LCBF and cognitive function in demented subjecte-PET study. Rinsho Shinkeigaku. 1994. № 34. P. 877-81.
8. Nacajima M., Hirano T., Naritomi H., Minemitsu K. Symptom progression or fluctuation in transient ischemic attack patient predicts subsequent stroke. Cerebrovasc Dis. 2010. № 29. P. 221-227.
9. Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. № 6 (3). С. 31-35.
10. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review.2010 update. Rev Neurol. 2011. № 52 (2).P. 51-62.
11. Badashkeev M.V., Shoboev A.E. Neuroprotective therapy postinsultny cognitive frustration. The European Journal of Biomedical and Life Sciences. 2020. № 3-4. P. 3-7.
12. Badashkeev M.V., Shoboev A.E. Psychological correction and rehabilitation of patients after ischemic stroke. // Science. Education. Practice: materials in the collection of the International University Science Forum (Toronto, Canada, July 8, 2020 year). Toronto: «Infiniti» publishing house, 2020. P. 107-111.
13. Пчелинцев М.В. Цераксон (цитиколин) в контексте проблемы выбора между оригинальными препаратами и генериками в практике врача // Фарматека. 2016. № 9(322). С.28-33.
14. Гомазков О.А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности // Журнал неврологии и психиатрии. 2015. № 8. С. 99-104.
15. Менделевич Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия // Российский медицинский журнал. 2016. № 7. С. 424-428.