

Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности комплексной терапии препаратами кортексин и рекогнан (цитиколин) когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией

Л.А. БЕЛОВА, В.В. МАШИН*, Е.М. ДУДИКОВ, Д.В. БЕЛОВ, А.А. КРУПЕННИКОВ

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Цель исследования. Провести оценку терапевтического эффекта комплексной терапии препаратами кортексин и рекогнан (цитиколин) когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. **Материал и методы.** Представлен анализ результатов Многоцентровой наблюдательной программы по оценке эффективности комплексной терапии препаратами кортексин и рекогнан (цитиколин) когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Исследованы 309 пациентов с хронической цереброваскулярной патологией с подтвержденным когнитивным дефицитом: 134 (43,4%) мужчины и 175 (56,6%) женщины в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст 63,4±9,4 года). Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза, результатов нейровизуализации, а также оценки неврологического статуса и когнитивных функций. Когнитивные нарушения подтверждались по количеству баллов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination — MMSE), а также по тесту рисования часов. Степень депрессии оценивали с помощью Краткой гериатрической шкалы депрессии (MGDS, Mini Geriatric Depression Scale). Все пациенты получали кортексин 10 мг/сут 10 дней и рекогнан (цитиколин) («Герофарм», Россия) 1000 мг/сут 1 мес. **Результаты и заключение.** Комплексная терапия препаратами кортексин и рекогнан (цитиколин) показала высокую эффективность в лечении сосудистых когнитивных расстройств. Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют рекомендовать комплексное назначение препаратов кортексин 10 мг/сут 10 дней и рекогнан (цитиколин) 1000 мг/сут 1 мес при хронической цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: кортексин, рекогнан (цитиколин), когнитивные нарушения, хроническая цереброваскулярная патология, нейропротекция.

A multicenter observation study of the efficacy of cortexin and recognan (citicoline) in the treatment of cognitive impairments in chronic cerebrovascular pathology

L.A. BELOVA, V.V. MASHIN, E.M. DUDIKOV, D.V. BELOV, A.A. KRUPENNIKOV

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Objective. To make a critical assessment of the therapeutic effect of complex therapy with cortexin and recognan (citicoline) for cognitive impairments in patients with chronic cerebrovascular pathology. **Material and methods.** Presented is an analysis of results of the multicenter observation program to assess the efficacy of cortexin and recognan (citicoline) in the treatment of cognitive impairments in patients with chronic cerebrovascular pathology. Three hundred and nine patients with chronic cerebrovascular pathology, including 134 (43.4%) men and 175 (56.6%) women, aged from 30 to 80, average age 63.4±9.4 years, with confirmed cognitive deficit were examined. The diagnosis was established on the basis of complaints, case reports, the results of CT/MRI studies, as well as assessments of the neurological status and cognitive functions. Cognitive impairments were confirmed by the number of points on the Mini-mental state examination (MMSE) and the Clock drawing test. The assessment of depression was made with the Mini Geriatric Depression Scale (MGDS). All patients received cortexin and recognan (citicoline) («Geropharm», Russia) at doses 10 mg/day for 10 days and 1000 mg/day for 1 month, respectively. **Results and conclusion.** Complex therapy with cortexin and recognan (citicoline) showed high efficacy in the treatment of vascular cognitive disorders. The results of the study allow us to recommend the complex administration of cortexin and recognan (citicoline) («Geropharm», Russia) in doses of 10 mg/day for 10 days and 1000 mg/day for 1 month, respectively, for chronic cerebrovascular pathology.

Keywords: cortexin, recognan (citicoline), cognitive impairment, chronic cerebrovascular disorders, neuroprotection.

Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой в нашей стране и во всем мире. Исход как острой, так и хронической недостаточности мозгового кровоснабжения зависит от наличия и

степени выраженности неврологических и нейропсихологических осложнений, свидетельствующих о локальном или глобальном поражении мозга [1—3].

*e-mail: victor_mashin@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>;
Scopus Author ID: 6701589048

В настоящее время при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях активно обсуждается концепция ишемического каскада, когда происходит активация глутаматных рецепторов, индуцируя эксайтотоксичность, приводящую к нейрональной дисфункции и нейродегенерации [4–6].

Однако молекулярно-клеточные механизмы прогрессивной гибели нейронов, происходящей при этом, недостаточно ясны, чтобы стать основой для создания эффективных средств терапии неврологических заболеваний. Успешно проявляющие свою эффективность в экспериментальных моделях нейропротекторы, такие как антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов, блокаторы кальциевых ионных каналов, блокаторы натриевых каналов, противовоспалительные средства, антиоксиданты, пока не нашли широкого применения в клинике [7].

Возможно, что клинические результаты нейропротекторной терапии весьма неутешительны, так как основным патофизиологическим механизмам характерна двойственность. Так, при острой ишемии головного мозга глутамат оказывает пагубное влияние только в течение нескольких часов. Спустя 48–72 ч он становится главным индуктором процессов восстановления нервной ткани [8, 9]. Для большинства неврологических нарушений патологическая роль воспаления общепризнана. В то же время воспалительные клетки, как и медиаторы воспаления, при церебральной ишемии играют важную роль в процессах репарации ткани [10].

Таким образом, наилучшей стратегией терапевтической нейропротекции является применение плейотропных препаратов, содержащих в своем составе молекулы со сходными эндогенным молекулам структурой и функциями, модулирующими (но не подавляющими) патологические нарушения [11, 12].

Средствами, оказывающими полимодальное действие на метаболизм мозга, являются пептидные препараты и цитиколин. Ранее нами было достаточно подробно изучено применение препаратов кортексин и рекогнан (цитиколин) как при острой, так и при хронической цереброваскулярной патологии.

Так, было показано, что терапия препаратом кортексин способствовала существенному уменьшению выраженности характерной для дисциркуляторной энцефалопатии объективной и субъективной симптоматики. В процессе терапии препаратом кортексин дисциркуляторной энцефалопатии, развившейся на фоне артериальной гипертензии (АГ) и/или атеросклероза, уменьшилась или полностью регрессировала негрубая очаговая неврологическая симптоматика. В ходе лечения препаратом кортексин произошли положительные изменения показателей когнитивных нарушений, которые либо полностью восстановились, либо сохранились на уровне «легкие когнитивные нарушения», нормализовалось психоэмоциональное состояние пациентов, уменьшился уровень депрессии [13, 14].

Также было показано, что в ходе лечения препаратом рекогнан (цитиколин) произошли положительные изменения показателей состояния когнитивных функций у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией на фоне АГ и/или атеросклероза, которые либо полностью восстановились, либо сохранялись на уровне легких; динамика показателей зрительно-пространственной координации показала повышение способности к исполнению за-

даний; нормализовалось эмоциональное состояние, уменьшился уровень депрессии [15].

Учитывая мультимодальный характер эффектов препаратов кортексин и рекогнан (цитиколин), можно предположить наличие эффекта межгруппового клинического синергизма, в связи с чем целью исследования стало проведение оценки терапевтического эффекта комплексной терапии препаратами кортексин и рекогнан (цитиколин) когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

Материал и методы

Представлен анализ результатов Многоцентровой наблюдательной программы по оценке эффективности комплексной терапии препаратами кортексин и рекогнан (цитиколин) когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

Были обследованы 309 пациентов с хронической цереброваскулярной патологией на фоне АГ и атеросклероза с подтвержденным когнитивным дефицитом: 134 (43,3%) мужчины и 175 (56,7%) женщин в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст $63,4 \pm 9,4$ года). Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза, результатов компьютерной или магнитно-резонансной томографии, а также оценки неврологического статуса и когнитивных функций. Когнитивные нарушения подтверждались по количеству баллов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination — MMSE), а также по тесту рисования часов (Clock drawing test — CDT). Степень депрессии оценивали с помощью Краткой гериатрической шкалы депрессии (MGDS, Mini Geriatric Depression Scale).

Все пациенты получали кортексин 10 мг/сут 10 дней и рекогнан (цитиколин) («Герофарм», Россия) 1000 мг/сут 1 мес.

Критерии невключения: участие пациента на момент лечения в каком-либо клиническом исследовании; наличие противопоказаний к приему препаратов кортексин и рекогнан (цитиколин); возраст до 30 и старше 80 лет; беременность и кормление грудью; наличие грубого двигательного или сенсорного дефекта и иных тяжелых заболеваний или состояний, которые, по мнению врача-исследователя, могли бы исказить результаты наблюдательной программы и ограничивать участие пациента в исследовании; наличие в анамнезе клинически значимого активного заболевания печени или превышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы более 3 нормативных показателей; наличие в анамнезе клинически значимого нарушения функций почек; любое онкологическое заболевание; наличие психических, психологических или поведенческих нарушений, влияющих на адекватность реакций в рамках исследования; сопутствующая терапия любыми препаратами из группы нейропротекторов (ноотропы, антиоксиданты, антигипоксанты); транзиторная ишемическая атака; полный регресс очагового неврологического дефицита на момент включения; неконтролируемая АГ (систолическое артериальное давление — АД >180 мм рт.ст., диастолическое АД >110 мм рт.ст.) на момент включения; ишемический и геморрагический инсульт в остром периоде.

Программа являлась наблюдательной, обследование пациентов проводили трехкратно. Дата исходного обследования являлась моментом включения пациента в наблюдательную программу. Во время исходного обследования

Динамика снижения когнитивных нарушений и степени депрессии

Шкала, баллы	1-й визит	2-й визит	3-й визит
MMSE	19,9 [17; 23]	23,8 [22; 27]*	26,8 [26; 29]**
CDT	6,6 [4; 9]	7,4 [5; 9]*	8,3 [7; 10]**
MGDS	8,6 [6; 11]	6,5 [5; 8]*	4,8 [3; 7]**

Примечание. * — $p < 0,01$ — статистически значимые различия между 1-м и 2-м визитами; ** — $p < 0,01$ — статистически значимые различия между 2-м и 3-м визитами.

получали информированное согласие пациента на включение в исследование; уточняли соответствие критериям включения/исключения; выявляли информацию о сопутствующих заболеваниях, предшествующей терапии; перенесенных заболеваний в анамнезе; проводили оценку неврологического статуса, обследование с помощью оценочных шкал. Таким образом, 1-й визит соответствовал 1-му дню лечения, 2-й визит приходился на 15-й (± 3) день лечения, 3-й визит соответствовал 30-му (± 3) дню лечения.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ Statistica 10 («StatSoft Inc.», США) с вычислением уровня значимости (p). При распределении использовали непараметрический анализ (для сравнения групп по порядковым и количественным признакам применяли тест Вилкоксона). Результаты представлены в виде средней арифметической, 25 и 75% квартилей, $M [25\%; 75\%]$. Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки первого рода меньше 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При исходном обследовании степень когнитивных нарушений по шкале MMSE (19,9 [17; 23] балла) и тесту CDT 6,6 [4; 9] балла) свидетельствовала о грубом нарушении когнитивных функций (см. таблицу).

На 2-м визите у пациентов наблюдали статистически значимую положительную динамику: значительное улучшение когнитивных показателей ($p < 0,05$) по результатам проведенных тестов, что соответствовало умеренной выраженности когнитивных расстройств. Результаты 3-го визита позволяют сделать вывод о наличии легких когнитивных расстройств.

Кроме того, было выявлено, что в результате терапии кортексином и рекогнаном статистически значимо снизились показатели депрессии, оцениваемые по шкале MGDS: на 1-м визите пациенты имели умеренную депрессию, на 2-м визите степень депрессии снизилась ($p < 0,01$) до уровня легкой депрессии, а уже на 3-м визите отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение показателей шкалы до нормальных значений.

Характерным симптомом при сосудистой патологии головного мозга является истощаемость психических функций, возникающая вследствие нарушения нейронных сетей (синдром корково-подкоркового разобщения). Критически важными для феноменов клеточной и синаптической пластичности является взаимодействие системы возбуждающего нейромедиатора глутамата и системы мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Обе системы вовлечены в патогенез когнитивных и депрессивных расстройств, и современные данные указывают на то, что нарушения прочных и хорошо сбалансированных взаимодействий между глутаматергической системой и системой

BDNF приводят к неблагоприятным изменениям нейропластичности, лежащим в основе депрессии и когнитивных расстройств [6].

Синдром нарушений высших психических функций у этой категории пациентов определяется преимущественным снижением энергетического обеспечения деятельности (I блок мозга, по А.Р. Лурия). Это проявляется ослаблением активационных и динамических компонентов психической деятельности, трудностью переключения в отдельных заданиях. Характерной особенностью данной группы больных является модально-неспецифические нарушения активного внимания и кратковременной памяти, непосредственного запоминания. В слухоречевой модальности недостаточность памяти выступает в звене отсроченного воспроизведения в условиях интерференции. При этом преимущественно страдает запоминание дискретного материала (серии слов). Непосредственное воспроизведение серий слов, фраз, рассказов, как правило, сохраняется. При исследовании кратковременной зрительной памяти дефект также выступает преимущественно в звене отсроченного узнавания материала в условиях гомогенной интерференции. В пробах на исследование памяти отчетливо отражается повышенная истощаемость больных.

Исходно в нашем исследовании степень когнитивных нарушений по шкале MMSE и зрительно-пространственные расстройства свидетельствовали о грубом нарушении когнитивных функций. Однако эти показатели оказались динамичными и в процессе терапии препаратами кортексин и рекогнан (цитиколин) статистически значимо изменились до степени «легкие когнитивные расстройства».

Сосудистые когнитивные расстройства характеризуются дефектами активационного обеспечения психической деятельности. Они проявляются латенцией включения в отдельные задания и колебаниями продуктивности выполнения тестов. Определяются также нарушения динамических параметров деятельности в виде замедления темпа выполнения заданий, что приводит к дезавтоматизации деятельности. Таким образом, наличие модально-неспецифических нарушений свидетельствует о поражении глубоких образований головного мозга, в частности лимбико-ретикулярного комплекса, представляющих собой I структурно-функциональный блок мозга, по определению А.Р. Лурия, который контролирует в том числе эмоциональную сферу человека [16].

Как известно, эмоциональные расстройства могут оказывать неблагоприятное влияние на когнитивную сферу. У пациентов с депрессией отмечаются снижение объемов структур мозга, вовлеченных в регуляцию эмоций и когнитивных функций (например, гиппокампа), активация различных путей, участвующих в парадигмах клеточной гибели, а также гибель нейронов и глии [6].

Таким образом, сосудистые когнитивные расстройства и депрессия могут быть ассоциированными состояниями,

что необходимо учитывать при оценке тяжести когнитивных расстройств и построении плана лечения. В нашем исследовании в результате терапии кортексином и рекогнаном статистически значимо снизились показатели депрессии, оцениваемые по шкале MGDS, с уровня умеренной депрессии в начале лечения до уровня легкой на 15-е сутки и до нормальных значений к 30-м суткам.

Вывод

1. В связи с тем, что фундаментальные биологические процессы при ишемии мозга не имеют четко выраженных границ, их механизмы сходны, взаимосвязаны и им свой-

ственна двойственность, наилучшей стратегией терапевтической нейропротекции является применение плейотропных препаратов, модулирующих (но не подавляющих) патологические нарушения.

2. Комплексная терапия препаратами кортексин и рекогнан (цитиколлин) показала высокую эффективность в лечении сосудистых когнитивных расстройств.

3. Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют рекомендовать комплексное назначение препаратов кортексин 10 мг/сут 10 дней и рекогнан 1000 мг/сут 1 мес при хронической цереброваскулярной патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС; 2017. [Parfenov VA. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistyye kognitivnyye rasstroystva*. M.: IMA-PRESS; 2017. (In Russ.)].
- Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Руководство для врачей. Под ред. Пирадова М.А., Танашиан М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018. [Insult: *sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya*. Rukovodstvo dlya vrachev. Pod red. Piradova M.A., Tanashyan M.M., Maksimovoy M.Yu. 3-ye izd., dop. i pererab. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.)].
- Белова Л.А., Моисеев М.Ю., Белов Д.В. Нейровизуализационные особенности строения церебральной венозной системы у больных гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией с учетом наличия конституциональной венозной недостаточности. *Современная медицина. Рубрика неврология/ревматология, реабилитация*. 2018;1(9): 61-67. [Belova LA, Moiseyev MYu, Belov DV. *Neirovizualizatsionnyye osobennosti stroeniya tserebral'noy venoznoy sistemy u bol'nykh gipertonicheskoy distsirkulyatornoy entsefalopatiyei s uchedom nalichiya konstitutsional'noy venoznoy nedostatochnosti*. *Sovremennaya meditsina. Rubrika Nevrologiya/Revmatologiya, Reabilitatsiya*. 2018;1(9):61-67. (In Russ.)].
- Lucas DR, Newhouse JP. The Toxic Effect of Sodium L-Glutamate on the Inner Layers of the Retina. A.M.A. *Archives of Ophthalmology*. 1957;58:2:193-201. <https://doi.org/10.1001/archoph.1957.00940010205006>
- Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск «Инсульт»)*. 2007;25-31. [Skvortsova VI. *Snizheniye zabolevayemosti, smertnosti i invalidnosti ot insultov v Rossiyskoy Federatsii*. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova (Spetsvyypusk «Insult»)*. 2007;25-31. (In Russ.)].
- Gulyaeva NV. Interplay between Brain BDNF and Glutamatergic Systems: A Brief State of the Evidence and Association with the Pathogenesis of Depression. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(3):301-307. Pleiades Publishing, Ltd., 2017. *Published in Russian in Biokhimiya*. 2017;82(3):441-448.
- Архипов В.И., Капралова М.В., Першина Е.В. Эксайтотоксичность и экспериментальные подходы к нейропротекции. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;5. [Arkhipov VI, Kapralova MV, Pershina EV. *Eksaytotoksichnost' i eksperimental'nyye podkhody k neyroproteksii*. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2013;5. (In Russ.)]. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=10431>
- Lloyd-Evans E. Acidic Ca²⁺ stores in neurodegeneration. *Messenger (Los Angel)*. 2016;5(1-2):37-55. <https://doi.org/10.1166/msr.2016.1054>
- Cisneros-Mejorado A, Gottlieb M, Ruiz A, Chara JC. Blockade and knock-out of CALHM1 channels attenuate ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;271678X17713587. <https://doi.org/10.1177/0271678X17713587>
- Lee BK, Jung YS. Sustained Intracellular Acidosis Triggers the Na⁺/H⁺ Exchanger-1 Activation in Glutamate Excitotoxicity. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017;25(6):593-598. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.018>
- Ritsner MS. Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders. *Springer*. 2010;663. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-8553-5>
- Руденко А.О., Елтышева Т.Э., Дьяконов М.М. Влияние аминокислотного спектра пептидных органопрепаратов на эффективность фармакотерапии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017;1(57):129-136. [Rudenko AO, Yeltysheva TE, D'yakov MM. *Vliyanie aminokislotochnogo spektra peptidnykh organopreparatov na effektivnost' farmakoterapii*. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2017;1(57):129-136. (In Russ.)].
- Машин В.В., Белова Л.А., Чапланова О.И., Хуснуллина А.Ф., Манасян А.М. Открытое клиническое исследование препарата Кортексин® при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(9):49-52. [Mashin VV, Belova LA, Chaplanova OI, Khusnullina AF, Manasyan AM. *Otkrytoye klinicheskoye issledovaniye preparata Korteksin® pri distsirkulyatornoy entsefalopatii*. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(9):49-52. (In Russ.)].
- Mashin VV, Belova LA, Chaplanova OI, Khusnullina AF, Manasyan AM. *An open clinical trial of cortexin in cerebral ischemia neuroscience and behavior physiology*. 2016;46:4:390-393. <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0247-4>
- Машин В.В., Белова Л.А., Бахтогаримов И.Р., Бергельсон Т.М., Шарафутдинова Р.Р. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата Рекогнан (цитиколлин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):39-43. [Mashin VV, Belova LA, Bakhtogarmov IR, Bergelson TM, Sharafutdinova RR. *Multicenter observational program for evaluation of the effectiveness of the drug Recognan (Citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology*. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):39-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178139-43>
- Машин В.В., Кадыков А.С. *Гипертоническая энцефалопатия. Клиника и патогенез*. Научное издание. Ульяновск. 2002. [Mashin VV, Kadykov AS. *Gipertonicheskaya entsefalopatiya. Klinika i patogenez*. Nauchnoye izdaniye. Ul'yankovsk. 2002. (In Russ.)].

Поступила 17.12.18