

Т.А. Скоромец

## Современная терапия когнитивного дефицита при острых мозговых поражениях

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Проведено сравнительное клиническое исследование отечественного рекогнана и широко известного зарубежного цераксона в терапии когнитивных нарушений, возникающих как следствие острых мозговых катастроф. Доказано, что активное вещество обоих исследуемых препаратов – эндогенный мононуклеотид (цитидин-дифосфо-холин), входящий в структуры фосфолипидных клеточных мембран, четко активизирует метаболизм нейронов, ингибируя фосфолипазы снижает избыточное образование свободных радикалов, улучшает, тем самым, нейротрансмиссию и замедляет процессы апоптоза. Исследование проводилось с участием 147 пациентов с ушибом головного мозга лёгкой степени, подтвержденным магнитно-резонансной томографией, в условиях двойного рандомизированного контролируемого исследования, в одиннадцати исследовательских центрах общей длительностью 65 дней. Доказана практически одинаковая эффективность отечественного рекогнана и зарубежного цераксона в терапии когнитивного дефицита при острых мозговых поражениях как в отношении первичной переменной эффективности, так и первичной конечной точки эффективности. Так, средний балл по краткой шкале психического статуса на 11-м визите в обеих группах составил 28,66 баллов, что соответствует нормальным значениям по данной шкале. Статистически значимых различий между исследуемыми группами на заключительном визите не выявлено ( $p$ -value=0,668), что подтверждает сопоставимость полученных результатов. В целом, рекогнан как и цераксон безопасен, и не вызывает у пациентов серьёзных нежелательных явлений, отсутствуют также негативные изменения в лабораторных показателях.

**Ключевые слова:** рекогнан, цераксон, когнитивный дефицит, терапевтическая эффективность, ушиб головного мозга, острые мозговые поражения, диффузное аксональное повреждение мозга, черепно-мозговая травма.

**Введение.** Возникновение и развитие когнитивного дефицита у пациентов с острой церебральной патологией связывается как с первичным механическим воздействием – повреждением различных структур головного мозга (ушиб, сотрясение, диффузное аксональное повреждение мозга), так и с острым нарушением мозгового кровообращения (по ишемическому или геморрагическому типу). Ведущим звеном в формировании когнитивного дефицита при различной этиологии острой церебральной патологии являются локальные (или перифокальные) нарушения мозгового кровотока. Установлено, что локальные изменения кровообращения в нейронах мозга при черепно-мозговой травме (ЧМТ) по характеру патологического процесса во многом схожи с повреждениями при ишемических состояниях, метаболических и медиаторных нарушениях [1, 2]. Даже при легкой ЧМТ (сотрясение головного мозга и ушиб легкой степени тяжести) в большей степени происходит локальное повреждение структур лобно-височной локализации по типу противоудара, что приводит к первичному страданию мозговых структур, в первую очередь, ответственных за когнитивные функции. При этом отмечается энергетический дефицит нейронов на фоне нарушений клеточных мембран и аксонального транспорта [3]. Уменьшение содержания аденозинтрифосфорной кислоты препятствует работе энергозависимого натрий-калиевого насоса,

приводит к ионному дисбалансу, деполяризации клеточных мембран, гиперактивности нейронов [4], возникновению дисбаланса между антиоксидантными и прооксидантными клеточными системами [5] и повреждению мембранных липидов [7]. На фоне происходящих процессов усиливается избыточный выброс глутамата, являющегося важным компонентом нейромедиаторных систем, обеспечивающих когнитивные функции [6]. Основная структура головного мозга, через которую идет передача информации – синапс, который представлен в виде химического варианта (синаптические везикулы, синаптические щели, рецепторы на постсинаптических мембранах). Нарушение в этом звене – одна из составляющих когнитивного дефицита.

Понятно, что в целом представленные элементы патологического процесса при острых и хронических мозговых поражениях базируются на фоне системного нарушения метаболизма в нейронах. Одним из механизмов этого патологического этапа является утрата фосфолипидов на мембране нейронов, заметной активации фосфолипаз и одновременного ингибирования ацетилтрансферазы [8]. Серьезным моментом, при этом, является запуск процессов апоптоза [9, 10].

Одним из препаратов, способных оказывать репаративное и нейропротекторное действие за счёт коррекции метаболизма липидов, является

цитиколин (оригинальный препарат «Цераксон®», фирмы «Ferrer International S.A.» (Испания). Цитиколин (цитидин-5'-дифосфо-холин) – эндогенный мононуклеотид, участвующий в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, активизирует метаболизм в нейронах, ингибирует действие фосфолипаз, нормализует нейротрансмиссию, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза [11]. Результаты клинических исследований цитиколина свидетельствуют о том, что он может оказывать положительное влияние при когнитивных нарушениях, развившихся после ЧМТ и инсульта [12]. Учитывая высокую безопасность препарата и его хорошую переносимость, цитиколин может играть важную роль в реабилитационном периоде. В клинических исследованиях у пациентов с различными заболеваниями нервной системы и добровольцев доказаны безопасность лечения цитиколином, отсутствие серьезных нежелательных явлений, изменений анализов крови, электрокардио- и энцефалограммы [13]. В Российской Федерации цераксон зарегистрирован как оригинальный препарат, нейропротектор для лечения острых мозговых поражений сосудистого и травматического происхождения.

**Цель исследования.** Подтвердить эффективность рекогнана по сравнению с цераксоном по способности снижать когнитивный дефицит у пациентов с диагностированным ушибом головного мозга легкой степени.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в специализированных нейрохирургических отделениях в 11 различных лицензированных клинических исследовательских центрах Российской Федерации. Обследовано 147 пациентов, из них рекогнан получали 40 мужчин и 34 женщины, цераксон – 45 мужчин и 28 женщин.

Анализ эффективности проводился по всем рандомизированным пациентам, соответствующим критериям включения/невключения, получившим хотя бы одну дозу исследуемого препарата, предоставившим исходные оценки эффективности (по краткой шкале психического статуса – MMSE) и хотя бы одну оценку после начала терапии.

Рекогнан применялся в два этапа. На первом этапе (1–5-й дни) рекогнан вводился внутривенно утром и вечером по 1000 мг/4мл. На втором этапе (с 6-го по 42-й день) раствор рекогнана в концентрации 100 мг/мл принимался per os утром и вечером. За весь период выполнено 11 визитов. Длительность лечения и наблюдения составили: скрининг – 1 сутки; лечение – 42 дня (6 недель); наблюдение – 21 сутки; завершение – 1 сутки. Диагноз ушиба головного мозга подтверждался клиническими данными и результатами спирально-компьютерной и магнитно-резонансной томографий.

Отсутствие статистически значимых различий между группами в процессе лечения, начиная с 1-го визита, делало правомочным дальнейшее сравнение между группами. Исходя из цели исследования, прогнозировалось, что не должно быть выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами на заключительном 11-м визите. Наличие различий между группами означало бы несопоставимую эффективность рекогнана по сравнению с цераксоном.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что статистически значимых различий между анализируемыми группами пациентов в процессе лечения по шкале MMSE и по визитам не выявлено (рис. 1).

Показано, что исходный средний балл по шкале MMSE в исследуемых группах на 1-м визите соответствует нарушению когнитивных функций и составляет 22,96 балла в группе, принимавших

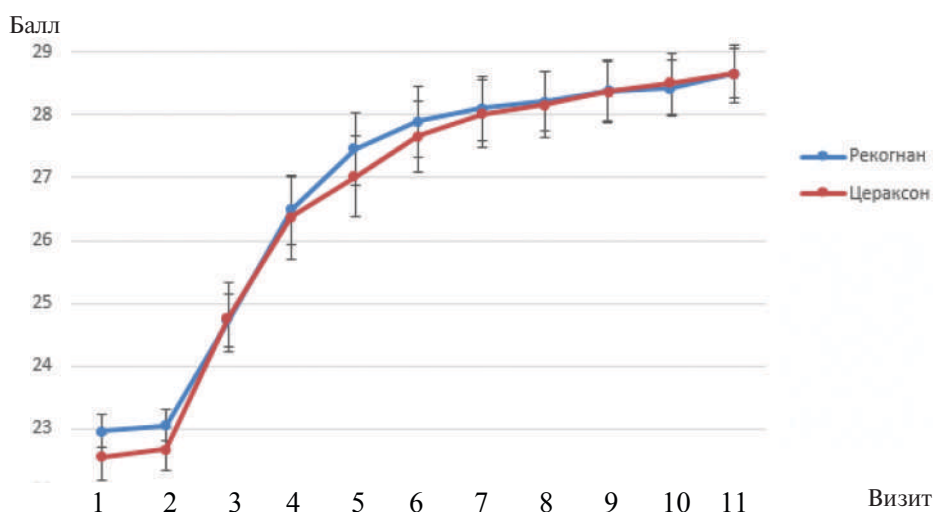


Рис. 1. Среднее значение (95% ДИ) общего балла по шкале MMSE в группах лечения

рекогнан и 22,55 балла в группе, принимавших це-  
 раксон. Статистически значимое различие между  
 группами в отношении анализируемого показателя  
 психического статуса отсутствует ( $p\text{-value}=0,159$ ),  
 что делает правомочным дальнейшее сравнение  
 между группами (рис. 2).

Сравнение средних значений, полученных в на-  
 чале и в конце исследования, доказывает статисти-

чески значимое увеличение показателя среднего  
 балла по шкале MMSE в сравнении с исходным  
 значением ( $p\text{-value} < 0,001$ ). Средний балл по шка-  
 ле MMSE на 11-м визите в обеих группах составил  
 28,66 баллов, что соответствует нормальным зна-  
 чениям по шкале MMSE. Статистически значимых  
 различий между исследуемыми группами на заклю-  
 чительном визите не выявлено ( $p\text{-value}=0,668$ ), что,

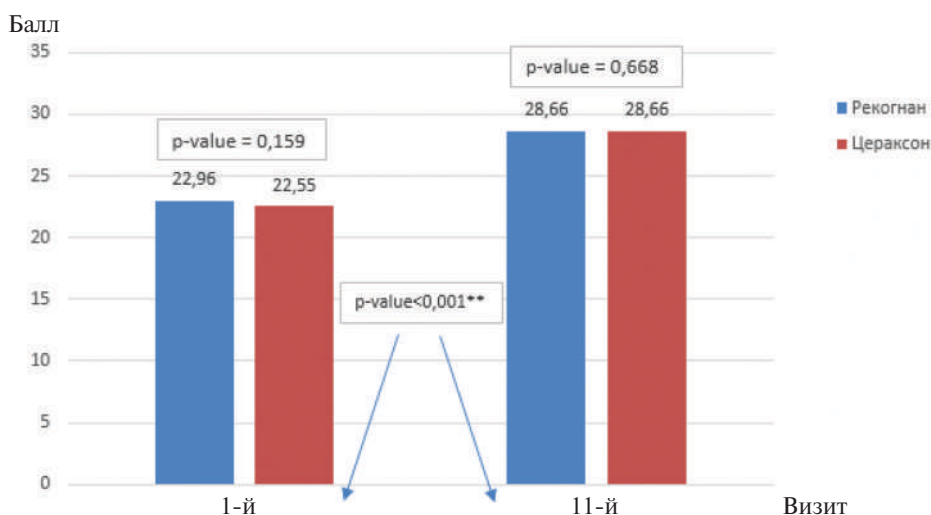


Рис. 2. Сравнение средних значений общего балла по шкале MMSE на первом и заключительном визитах

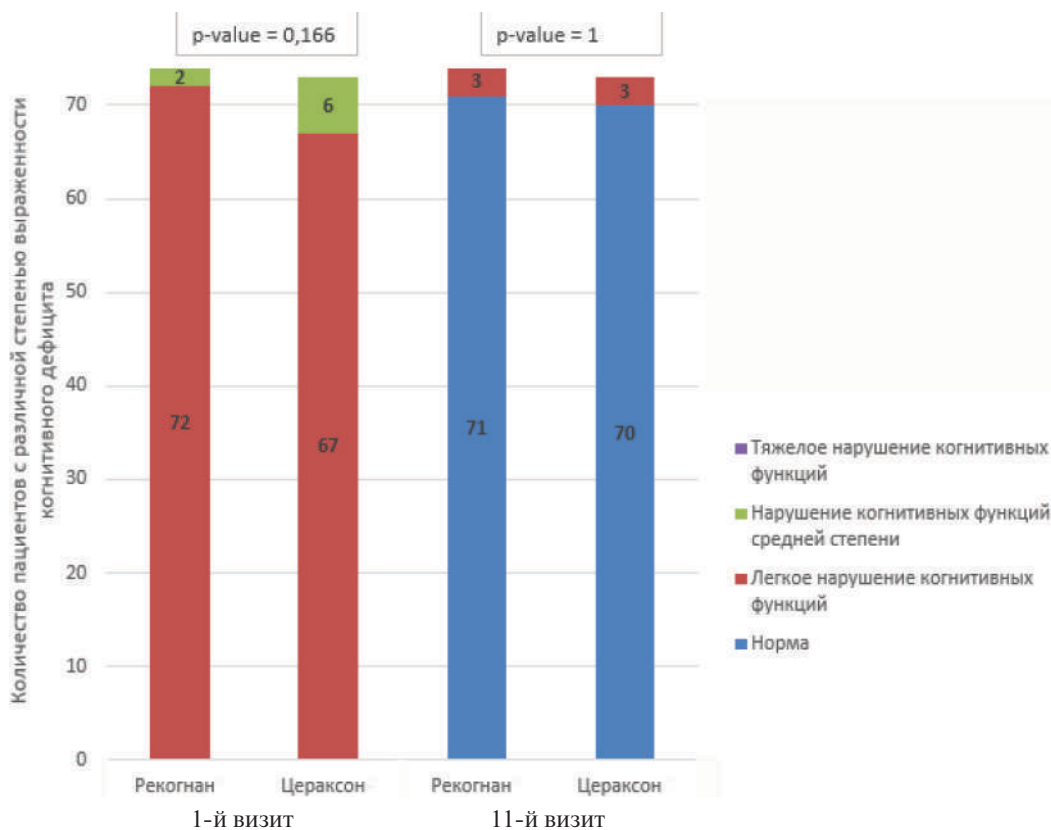


Рис. 3. Распределение пациентов по степени выраженности когнитивного дефицита на первом и заключительном визитах

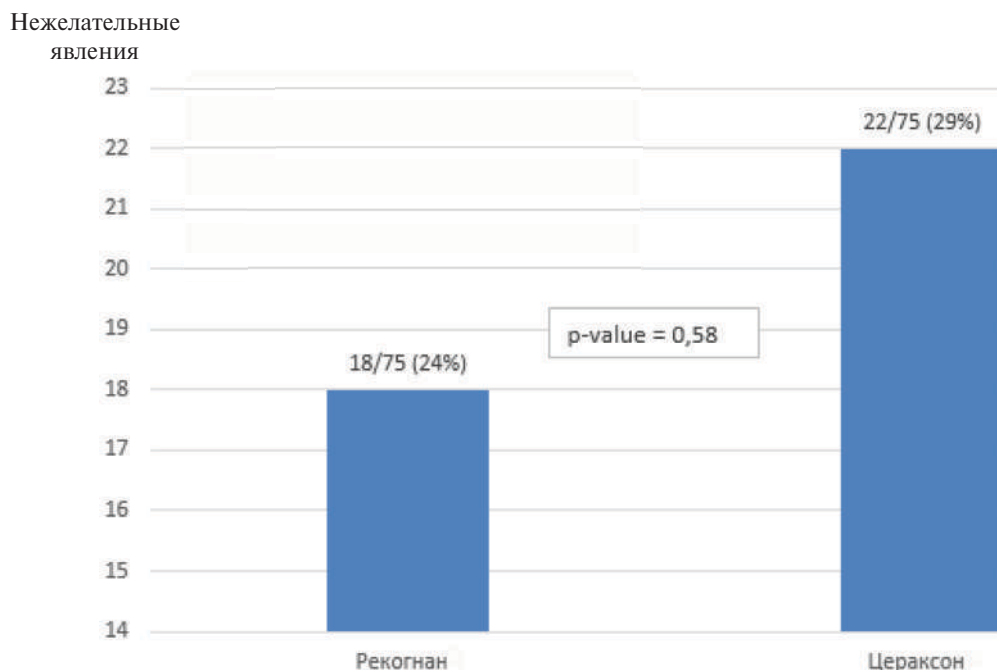


Рис. 4. Количество зарегистрированных нежелательных явлений в ходе исследования

в целом, подтверждает сопоставимость полученных результатов.

Количественные результаты (баллы) шкалы MMSE, разделили по степени выраженности когнитивного дефицита следующим образом:

- $\geq 25$  баллов – норма;
- 21–24 балла – легкое нарушение когнитивных функций;
- 10–20 баллов – нарушение когнитивных функций средней степени;
- $\leq 9$  баллов – тяжелое нарушение когнитивных функций.

Анализ распределения пациентов по степени выраженности когнитивного дефицита (рис. 3), значимых различий по степени его тяжести в группах не выявил ( $p$ -value=0,166,  $p$ -value=1 для 1-го и 11-го визитов соответственно).

За время проведения исследования зарегистрировано 40 нежелательных явлений, из которых 18 в группе пациентов, принимавших рекогнан, и 22 в группе, принимавших цераксон. Значимых различий между количеством нежелательных явлений в исследуемых группах не выявлено  $p$ -value=0,58 (рис. 4).

### Выводы

1. Установлена практически одинаковая эффективность отечественного рекогнана и зарубежного цераксона в терапии когнитивного дефицита при острых мозговых поражениях как в отношении первичной переменной эффективности, так и первичной конечной точки эффективности.

2. В целом, рекогнан как и цераксон безопасен, и не вызывает у пациентов серьезных нежелательных

явлений, отсутствуют также негативные изменения в лабораторных показателях.

### Литература

1. Брамлет, Н.М. Патопфизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия / Н.М. Брамлет // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 5–6. – С. 36–43.
2. Шанько, Ю.Г. Современные представления о механизмах патогенеза повреждений мозга и нейропротекторной терапии / Ю.Г. Шанько // Ars. Medica. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 97–105.
3. Крыжановский, Г.Н. Общая патопфизиология нервной системы / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
4. Нечипуренко, Н.И. Основные патопфизиологические механизмы головного мозга / Н.И. Нечипуренко [и др.] // Мед. новости. – 2008. – № 1. – С. 7–13.
5. Федин, А.И. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии мозгового кровообращения / А.И. Федин, С.А. Румянцева. – М.: Б.и. – 2002. – 256 с.
6. Беспалов, А.Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау // Невский диалог. – СПб., 2000. – 297 с.
7. Одинак, М.М. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм / М.М. Одинак, А.Ю. Емельянов // Воен-мед. журн. – 1998. – Т. 319, № 1. – С. 46–51.
8. Farooqui, A.A. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders / A.A. Farooqui, L.A. Horrocks, T. Farooqui // Chemistry and physics of lipids. – 2000. – № 106 (1). – P. 1–29.
9. Lagace, T.A. Induction of apoptosis by lipophilic activators of CTP:phosphocholine cytidyltransferase alpha (CCTalpha) / T.A. Lagace, N.D. Ridgway // The Biochemical j. – 2005. – № 15, Vol. 392 (Pt 3). – P. 449–456.
10. Lynch, M.A. Arachidonic acid increases inositol phospholipid metabolism and glutamate release in synaptosomes prepared

- from hippocampal tissue / M.A. Lynch, K.L. Voss // J. of neurochemistry. – 1990. – Vol. 55 (1). – P. 215–221.
11. Tronchere, H. Phosphatidylcholine cycle and regulation of phosphatidylcholine biosynthesis by enzyme translocation / H. Tronchere [et al.] // Biochimica et biophysica acta. – 1994. – № 13, Vol. 1212 (2). – P. 137–1151.
12. Davalos A. Citicoline Predinical and Clinical Update 2009–2010. Boosting the chances to improve stroke treatment / A. Davalos // Stroke. – 2011. – P. 125–129.
13. Lozano Fernandez, R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases / R. Lozano Fernandez // Arzneimittel-Forschung. – 1983. – Vol. 33 (7A). – P. 1073–1080.

T.A. Skoromets

### Current therapy of cognitive deficits associated with acute brain lesions

**Abstract.** *A comparative clinical study of domestic rekognan and foreign well-known in the treatment of cognitive cerakson violations arising as a consequence of acute cerebral accidents. It is proved that the active ingredient of both study drugs – endogenous mononucleotide (citedin-diphospho-choline), part of the structure of the phospholipids of cell membranes, clearly activates the metabolism of neurons by inhibiting phospholipase, reduces excessive formation of free radicals, thereby improves neurotransmission and slows down the process of apoptosis. The study was conducted with 147 patients with brain contusion mild, confirmed by magnetic resonance imaging, in a double-randomized controlled trial, in eleven research centers with a total duration of 65 days. It was proved that those treatments (ceraxon and rekognan) were almost equally effective in the treatment of cognitive deficits associated with acute brain lesions in relation to the primary efficacy variable, and the primary efficacy endpoint. Thus, the average score on the scale of a brief mental status at the 11th visit in the two groups was 28,66 points, which corresponds to the normal values on this scale. Statistically significant differences between the treatment groups at the final visit were found ( $p$ -value=0,668), which in general confirms the comparability of the results. In general, as well as cerakson, rekognan is safe and does not cause in patients serious adverse events and no adverse changes in laboratory parameters.*

**Key words:** *rekognan, cerakson, cognitive deficits, therapeutic efficacy, brain contusion, acute brain injury, diffuse axonal brain injury, traumatic brain injury.*

Контактный телефон: +7-901-302-41-10; e-mail: tskoromets@mail.ru