

# Возможности использования комбинированной терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

Т.С. Мищенко, В.Н. Мищенко, В.Г. Деревецкая

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

**Резюме.** У статті наведено результати клінічного дослідження з вивчення ефективності та переносимості поєданого застосування лікарських препаратів Нейроцитин і Латрен (розчини) порівняно з лікарським препаратом Нейроцитин (розчин) виробництва ТОВ «Юрія Фарм» у пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією II стадії, зумовленою артеріальною гіпертензією (АГ) і атеросклерозом.

Дослідження були проведені в 92 пацієнтів обох статей віком від 52 до 76 років. Хворі були розподілені на 3 групи: 30 хворих отримували Нейроцитин 100 мл/добу і Латрен 200 мл/добу в/в (основна група), 30 хворих — Нейроцитин 100 мл/добу (група порівняння). Групу контролю становили 32 хворих із ДЕ II стадії, які отримували лише базисну терапію. Курс застосування лікарських засобів становив 10 днів.

Ефективність і безпечність досліджуваних препаратів оцінювали на підставі клініко-неврологічних, психодіагностичних, лабораторних, статистичних методів.

Результати проведеного дослідження дозволили зробити висновок, що поєдане застосування препаратів Нейроцитин і Латрен справляє більш виражений (порівняно з Нейроцитином) терапевтичний вплив на клінічно-неврологічні симптоми, когнітивні функції, астеничну симптоматику. Проведений курс лікування двома препаратами не виявив будь-яких побічних ефектів або явищ непереносимості в пацієнтів.

**Ключові слова:** дисциркуляторна енцефалопатія, лікування, комбінована терапія, когнітивні порушення.

Цереброваскулярные заболевания занимают лидирующее положение по удельному весу в структуре распространенности, инвалидизации и смертности заболеваний нервной системы [1]. По данным официальной статистики МЗ Украины 2017 г., распространенность сосудистых заболеваний головного мозга составила 7246,1 на 100 тыс. населения. В структуре цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в нашей стране львиную долю занимают не острые нарушения мозгового кровообращения, а хронические (более 90%), обозначаемые в отечественной научной литературе и клинической практике традиционно термином «дисциркуляторные энцефалопатии» (ДЭ), который отсутствует в МКБ-10. Под хронической цере-

броваскулярной болезнью (ДЭ), как правило, понимают сосудистые когнитивные нарушения, диагностические критерии которых были предложены еще в 1993 г. группой американских исследователей NINDS-AIREN и до сих пор не утратили своей актуальности [2]. Некоторые врачи термин «дисциркуляторная энцефалопатия» заменяют терминами «хроническая ишемия мозга», «неуточненная цереброваскулярная болезнь», «гипертензивная энцефалопатия» и др.

При постановке диагноза ДЭ решающую роль играет четкое соответствие состояния больного диагностическим критериям. При постановке диагноза важным моментом является наличие нейрокогнитивных расстройств неамнестического генеза [3, 4].

© Т.С. Мищенко, В.Н. Мищенко, В.Г. Деревецкая

Однако ключевым критерием постановки диагноза ДЭ является наличие признаков сосудистых нейрокогнитивных нарушений, без которых диагноз является сомнительным [5-8].

Для диагностики сосудистых нейрокогнитивных расстройств используется краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE) [9]. Однако для выявления легких и умеренных нейрокогнитивных расстройств MMSE шкала малоинформативна, в связи с чем предпочтительно использовать Монреальскую шкалу когнитивной дисфункции (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) [10].

Основопологающим у пациентов с ДЭ является коррекция сосудистых факторов риска — артериального давления, дислипидемии, сахарного диабета, нарушений ритма сердца, коррекция реологии крови и избыточной массы тела. Показано, что нормализация повышенного артериального давления может снизить риск развития деменции на 50% [5, 8]. Кроме того, целесообразно использование препаратов, обладающих нейропротективным, метаболическим, антиоксидантным действием, а также истинных противодementных препаратов (донепезил, ривастигмин, галантамин, мемантин) в тех или иных комбинациях, в том числе с ноотропными средствами [4].

Среди средств, улучшающих нейрокогнитивные функции, достойное место занимает цитиколин. Проведенные многочисленные исследования в течение последних двух десятилетий свидетельствуют об эффективности цитиколина не только в лечении больных с мозговым инсультом, но и для пациентов с болезнью Альцгеймера, хронической ишемией мозга, возрастными нейрокогнитивными расстройствами [7].

Такой эффект можно объяснить механизмом действия цитиколина. После введения цитиколин усваивается тканями мозга, при этом холины действуют на фосфолипиды, цитидин — на цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Цитиколин быстро достигает тканей мозга и активно встраивается в мембраны клеток, цитоплазму и митохондрии, активируя деятельность фосфолипидов. Результаты исследований показали, что цитиколин подавляет деятельность некоторых фосфолипаз, препятствует остаточному возникновению свободных радикалов,

предупреждает повреждение мембранных систем и обеспечивает сохранение защитной антиоксидантной системы [11-14].

Цитиколин уменьшает объем поврежденной ткани, предупреждая гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза, улучшает холинергическую передачу, оказывает нейропротекторное действие.

При болезни Альцгеймера цитиколин может ингибировать активность  $\beta$ -амилоида, нейротоксического белка, участвующего в патофизиологии развития заболевания. Считается, что это взаимодействие объясняется влиянием цитиколина на блокирование образования амилоидных пептидов, активацией и декомпозицией мембранных фосфолипидов.

В исследовании X.A. Alvarez et al. выявлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера после 12 недель лечения цитиколином когнитивные функции улучшились, и это более выражено у пациентов с легкой деменцией (показано достоверное увеличение скорости кровотока головного мозга и его биоэлектрической активности) [15].

Среди большого количества цитиколинов на фармацевтическом рынке Украины достойное место занимает Нейроцитин производства ООО «Юрия Фарм». Нейроцитин — солевой раствор со сбалансированным содержанием электролитов и цитиколина. Наличие цитиколина в составе препарата способствует повышению уровня мозговой деятельности, снижает уровень амнезии, улучшает состояние при нейрокогнитивных, сенситивных и моторных расстройствах, наблюдаемых при ишемии мозга.

Кроме этого, препарат восполняет дефицит объема циркулирующей крови. Лактат, который входит в состав препарата, в результате метаболических процессов превращается в анионы бикарбоната, что слабо изменяет реакцию крови в щелочную сторону. Раствор обладает также дезинтоксикационным эффектом в результате снижения концентрации токсических продуктов в крови и активации диуреза.

Известно, что в патогенезе развития и прогрессирования сосудистых нейрокогнитивных нарушений при ДЭ важное значение имеет состояние церебральной гемодинамики и реологических свойств крови. Проведенные исследования показали, что

пентоксифиллин оказывает воздействие на эти звенья патогенеза [16-21]. Пентоксифиллин является производным метилксантина. Механизм действия пентоксифиллина связывают с угнетением фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов, клетках крови, а также в других тканях и органах. Пентоксифиллин тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает их гибкость, уменьшает повышенную концентрацию фибриногена в плазме крови и усиливает фибринолиз, что уменьшает вязкость крови и улучшает ее реологические свойства. Кроме того, пентоксифиллин вызывает слабое миотропное сосудорасширяющее действие, несколько уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление и имеет положительный инотропный эффект. В результате применения пентоксифиллина улучшается микроциркуляция и снабжение тканей кислородом, больше всего — в конечностях, центральной нервной системе, умеренно — в почках.

Лекарственный препарат Латрен производства ООО «Юрия Фарм», действующим веществом которого является пентоксифиллин, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Латрен устраняет спазм гладких мышц кровеносных сосудов, бронхов и других внутренних органов. При применении препарата Латрен отмечается повышение содержания АТФ в эритроцитах и увеличение энергетического потенциала клеток. Латрен способствует расслаблению гладкомышечного слоя сосудов, снижению общего периферического сопротивления сосудов (без значительного изменения ЧСС), а также увеличению минутного и систолического объема крови.

Латрен оказывает благоприятное влияние на биоэлектрическую активность ЦНС и способствует повышению содержания АТФ в клетках головного мозга.

Воздействуя на свойства оболочки эритроцитов, Латрен повышает их эластичность, вызывает дезагрегацию тромбоцитов и способствует снижению вязкости крови. Благодаря усилению коллатерального кровообращения улучшается микроциркуляция крови в ишемизированных зонах.

Препараты Нейроцитин и Латрен продемонстрировали свою эффективность у боль-

ных с мозговым инсультом, черепно-мозговой травмой, нейроинфекциями. Вместе с тем недостаточно исследована их эффективность у пациентов с ДЭ, не изучено влияние на нейрокогнитивные функции при их сочетанном применении.

Поэтому целью данного исследования явилась оценка эффективности и переносимости сочетанного применения препаратов Нейроцитин и Латрен (растворы для инфузий) производства ООО «Юрия Фарм» в сравнении с применением препарата Нейроцитин (раствор для инфузий) производства ООО «Юрия Фарм» в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, обусловленной АГ и атеросклерозом.

Задачи исследования:

- изучить терапевтическую эффективность влияния сочетанного применения препаратов Нейроцитин и Латрен на субъективные и объективные неврологические проявления ДЭ в сравнении с препаратом Нейроцитин у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией;
- исследовать влияние сочетанного применения препаратов Нейроцитин и Латрен на нейрокогнитивные функции в сравнении с препаратом Нейроцитин у обследованных пациентов;
- изучить переносимость и возможные побочные явления сочетанного применения лекарственных препаратов.

Для решения поставленных цели и задач были использованы следующие методы исследования: клинико-неврологический, психодиагностический (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), шкала лобной дисфункции (FAB), «Тест интерференции» Струпа, шкала астении MFI-20), биохимический, статистический.

Оценка общего клинического впечатления проводилась по шкале CGI с подтипами тяжести CGI-S и улучшения CGI-I.

Результаты исследования:

В исследование было включено 92 пациента в возрасте от 52 до 76 лет с ДЭ II стадии, обусловленной АГ и церебральным атеросклерозом, которые находились на стационарном лечении в отделении сосудистой патологии головного мозга и реабилитации ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии

НАМН України» и дали письменное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 50 до 80 лет; пациенты с клиническими и параклиническими признаками ДЭ II ст., обусловленной АГ и церебральным атеросклерозом; информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании; способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Пациенты были разделены на три группы. Основную группу составили 30 пациентов с ДЭ II ст., которым на фоне базисной терапии (антигипертензивная, статинотерапия, сахароснижающая) были назначены препараты Нейроцитин и Латрен. Группу сравнения составили 30 пациентов с ДЭ II ст., которым на фоне базисной терапии был назначен препарат Нейроцитин. Группу контроля составили 32 пациента с ДЭ II ст., которые получали только базисную терапию и которым не назначались нейропротекторы и вазоактивные препараты. Пациенты всех трех групп были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности заболевания, степени выраженности основных клинических признаков заболевания.

**Таблица 1** Распределение больных по полу, возрасту и массе тела

Показатели	Группы больных		
	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа
Количество больных	30	30	32
Возраст, годы	62,8±6,2	62,7±5,1	63,2±5,8
Мужчины	14 (53%)	13 (43,3%)	13 (40,6%)
Женщины	16 (47%)	17 (56,7%)	19 (59,4%)
Масса тела, кг	79,1±12,12	78,5±12,60	78,7±13,11

Пациентам предоставлялась устная и письменная информация об исследуемых препаратах, рисках, требованиях и условиях проведения данного исследования.

Из всех обследованных было 52 (55%) женщины и 40 (45%) мужчин в возрасте от 52 до 76 лет. Большинство относилось к возрастной группе 56-70 лет. Средний возраст больных составлял: в основной группе — (62,8±6,2) года, в группе сравнения — (62,7±5,1) года, контрольной — (63,2±5,8) года.

Группы больных были однородными по возрасту, полу, массе тела (табл. 1).

По характеру сосудистого заболевания у 46 больных была диагностирована АГ, у 26 — церебральный атеросклероз, в 20 случаях имело место сочетание АГ с церебральным атеросклерозом. Из числа обследованных больных 23 пациента страдали СД II типа, у 3 пациентов была выявлена фибрилляция предсердий, 9 пациентов курили.

После окончания курса лечения анализировались и сравнивались данные оценки эффективности и переносимости, полученные в каждой из групп (основной и группы сравнения).

Субъективная неврологическая симптоматика пациентов контрольной группы и тех, которые получали Нейроцитин (до и после лечения), представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, синдромальная структура, характер и выраженность субъективной неврологической симптоматики у больных контрольной группы и пациентов, которые получали Нейроцитин до лечения, были практически идентичными, количественно

**Таблица 2** Субъективная неврологическая симптоматика пациентов контрольной группы и тех, которые получали Нейроцитин (до и после лечения)

Жалобы	Контрольная группа (n=32)				φ	Нейроцитин (n=30)				φ
	Базовые данные		Через 10 дней			До лечения		После лечения		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
Головная боль	30	93,8	29	90,6	0,468	27	90,0	20*	66,7	2,275
Головокружение	27	84,4	26	81,3	0,332	25	83,3	19*	63,3	1,781
Шаткость при ходьбе	26	81,3	27	84,4	0,332	26	86,7	18*	60,0	2,408
Шум в ушах и голове	24	75,0	24	75,0	0	23	76,7	20	66,7	0,863
Онемение конечностей	13	40,6	13	40,6	0	10	33,3	7	23,3	0,863
Нарушение сна	25	78,1	24	75,0	0,295	24	80,0	15*	50,0	2,492
Раздражительность, снижение фона настроения	23	71,9	23	71,9	0	22	73,3	19	63,3	0,835
Нарушение памяти, внимания, мышления	29	90,6	29	90,6	0	28	93,3	17*	56,7	3,543
Астеническая симптоматика	30	93,8	29	90,6	0,468	28	93,3	14*	46,7	4,319

Примечание: \* — разница между результатами до и после лечения достоверна ( $\phi \geq 1,65$ ).

сходными. После 10-дневного курса лечения препаратом Нейроцитин статистически значимо уменьшилась частота и выраженность жалоб на головную боль, головокружение, шаткость при ходьбе, нарушения сна, памяти, симптомов астенического синдрома.

Однако наиболее значимо повлияло на субъективную неврологическую симптоматику добавление к Нейроцитину препарата Латрен (табл. 3).

Следует отметить, что у пациентов, которым к Нейроцитину добавляли Латрен, в 1,5-3 раза реже встречались после лечения головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе, нарушения сна, памяти и астеническая симптоматика.

Однако существенно каких-либо значимых различий в количественной динамике по таким симптомам, как раздражитель-

ность, онемение конечностей, шум в ушах, между этими группами выявлено не было.

Представляло интерес не только определить частоту встречаемости субъективных проявлений заболевания, но и оценить степень их выраженности после проведенного лечения исследуемыми препаратами (табл. 4).

По завершению лечения пациенты обеих групп давали оценку выраженности исследуемых признаков преимущественно как «слабая выраженность» (1 балл) или «отсутствие признака» (0 баллов). «Высокой» степени выраженности признака по завершению курса лечения не отметил ни один из пациентов как основной, так и группы сравнения. В отдельных случаях признаки оценивались пациентами как «средней выраженности».

Представляло интерес изучить влияние исследуемых препаратов на частоту встре-

**Таблица 3** Динамика субъективной неврологической симптоматики у исследуемых больных до и после лечения препаратами Нейроцитин + Латрен и Нейроцитин

Жалобы	Нейроцитин + Латрен (n=30)				φ	Нейроцитин (n=30)				φ
	До лечения		После лечения			До лечения		После лечения		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
Головная боль	28	93,3	10*	33,3	5,377	27	90,0	20*	66,7	2,275
Головокружение	26	86,7	12*	40,0	3,968	25	83,3	19*	63,3	1,781
Шаткость при ходьбе	26	86,7	16*	53,3	2,930	26	86,7	18*	60,0	2,408
Шум в ушах и голове	24	80,0	15*	50,0	2,492	23	76,7	20	66,7	0,863
Онемение конечностей	13	43,3	10	33,3	0,798	10	33,3	7	23,3	0,863
Нарушение сна	20	66,6	11*	36,6	2,362	24	80,0	15*	50,0	2,492
Раздражительность, снижение фона настроения	23	76,7	18	60,0	1,399	22	73,3	19	63,3	0,835
Нарушение памяти, внимания, мышления	27	90,0	14*	46,7	3,850	28	93,3	17*	56,7	3,543
Астеническая симптоматика	28	93,3	19*	63,3	3,015	28	93,3	14*	46,7	4,319

Примечание: \* — разница между результатами до и после лечения достоверна ( $\phi \geq 1,65$ ).

**Таблица 4** Динамика степени выраженности клинических проявлений заболевания у больных основной группы и группы сравнения в процессе лечения

Жалобы	Основная группа (n=30)		p	Группа сравнения (n=30)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Головная боль	2,92±0,6*	1,08±0,3	0,008	2,95±0,5*	1,10±0,3	0,002
Чувство тяжести в голове	2,96±0,5*	0,95±0,2	0,0004	2,94±0,6*	1,05±0,2	0,004
Головокружение	2,87±0,4*	1,25±0,3	0,002	2,77±0,4*	1,28±0,2	0,002
Неустойчивость при ходьбе	2,88±0,5*	0,98±0,2	0,0008	2,92±0,6*	1,02±0,3	0,006
Шум в голове и ушах	2,87±0,5*	0,85±0,3	0,001	2,80±0,5*	1,02±0,3	0,003
Повышенная утомляемость	2,84±0,6*	0,72±0,3	0,003	2,90±0,4*	1,26±0,2	0,0005
Ослабление памяти	2,81±0,5*	0,91±0,3	0,002	2,78±0,5*	1,18±0,3	0,008
Ослабление внимания	2,72±0,5*	0,72±0,2	0,0005	2,76±0,4*	1,09±0,3	0,001
Нарушение сна	2,61±0,6*	0,62±0,1	0,002	2,70±0,5*	1,02±0,2	0,003

Примечание: \* — разница между результатами до и после лечения достоверна ( $p \leq 0,05$ ).

чаемости и степень выраженности основных неврологических синдромов у пациентов с ДЭ II ст. (табл. 5).

Под влиянием лечения препаратом Нейроцитин отмечена статистически более значимая положительная динамика в восстановлении памяти, внимания и уменьшении выраженности астенической симптоматики. Пациенты, принимавшие Нейроцитин и Латрен, в большей степени констатировали уменьшение утомляемости, улучшение ночного сна, возрастание активности и работоспособности (пациенты отмечали, что «в голове просветлело», «прибавилось сил»). Наряду с редукцией астенических расстройств, восстановлением эмоциональной устойчивости у лиц, которые получали Нейроцитин + Латрен, в большей степени отмечалась положительная динамика в редукции и когнитивного функционирования. Улучшалась концентрация внимания, уменьшалась заторможенность, ускорялся темп психической деятельности, что находило отражение в лучших показателях у этих пациентов по психодиагностическим шкалам.

Представляло интерес изучить влияние исследуемых препаратов на когнитивную сферу. При психодиагностическом исследовании общий показатель по шкале МоСА у пациентов контрольной группы и больных, которые получали Нейроцитин, не отличался и составлял  $(21,4 \pm 1,9)$  и  $(21,6 \pm 0,6)$  балла соответственно из 26 возможных, что соответствовало преддементным нейрокогнитивным нарушениям. Преобладали нарушения оптико-пространственной деятельности, произвольного внимания, ориентировки, абстрактного мышления (табл. 6).

Показатели нейрокогнитивных функций по шкале МоСА у пациентов контрольной группы через 10 дней наблюдения существенно не изменились. А у пациентов, которые получали Нейроцитин, статистически значимо улучшились такие показатели, как внимание, речь, абстрактное мышление на 0,5 балла, ориентировка — на 0,3 балла. В итоге общая сумма баллов по этой шкале увеличилась после лечения на 2,6 балла и составила  $(24,2 \pm 0,8)$ .

Результаты тестирования по шкале МоСА пациентов основной группы и группы сравне-

**Таблица 5** Динамика выраженности ведущих неврологических синдромов у исследуемых больных до и после лечения препаратами Нейроцитин + Латрен и Нейроцитин

Синдромы	Основная группа (n=30)					Группа сравнения (n=30)				
	До лечения		После лечения		Ф	До лечения		После лечения		Ф
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
Цефалгический	28	93,3	10*	33,3	5,377	27	90,0	20*	66,7	2,275
Ликворно-гипертензионный	16	53,3	9*	30,0	1,852	15	50,0	12	40,0	0,780
Вестибуло-атактический	26	86,7	12*	40,0	3,968	26	86,7	18*	60,0	2,408
Пирамидной недостаточности	13	43,3	9	30,0	1,076	10	33,3	8	26,7	0,564
Астенический	28	93,3	19*	63,3	3,015	28	93,3	14*	46,7	4,319
Нейрокогнитивных нарушений	27	90,0	13*	26,7	4,109	28	93,3	17*	56,7	3,543

Примечание: \* — разница между результатами до и после лечения достоверна ( $\varphi \geq 1,65$ ).

**Таблица 6** Динамика нейрокогнитивных нарушений по шкале МоСА у больных контрольной группы и группы сравнения (до и после лечения)

Показатель шкалы	Контрольная группа (n=32)		р	Группа сравнения (Нейроцитин) (n=30)		р
	Базовые данные	Через 10 дней		До лечения	После лечения	
Оптико-пространственная деятельность (исполнительная функция)	3,4±0,10	3,5±0,30	0,753	3,5±0,08	4,1±0,3*	0,009
Называние предметов	2,4±0,10	2,5±0,20	0,656	2,5±0,08	2,7±0,1	0,123
Внимание	4,5±0,40	4,5±0,30	0	4,5±0,10	5,0±0,2*	0,029
Речь	1,8±0,10	1,9±0,08	0,438	1,7±0,10	2,2±0,2*	0,029
Абстрактное мышление	3,9±0,20	4,0±0,10	0,656	4,0±0,09	4,5±0,2*	0,026
Ориентировка	5,4±0,30	5,4±0,20	0	5,4±0,08	5,7±0,1*	0,022
Сумма баллов	21,4±1,1	21,8±1,3	0,815	21,6±0,60	24,2±0,8*	0,012

Примечание: \* — разница между группами достоверна ( $p \leq 0,05$ ).

ния до и после лечения показали следующее. Структура нейрокогнитивных функций у обследованных пациентов основной группы и группы сравнения была идентична. Общий балл по этой шкале составил  $(21,8 \pm 0,8)$  и  $(21,6 \pm 0,6)$  балла соответственно (табл. 7).

У этих пациентов преобладали нарушения оптико-пространственной деятельности, произвольного внимания, ориентировки, речи и абстрактного мышления. После лечения в обеих группах общий балл по шкале MoCA увеличился на 3,1 балла в основной группе и на 2,6 балла в группе сравнения.

Добавление Латрена к терапии Нейроцитин способствовало лучшему восстановлению внимания, речи, абстрактного мышления, ориентировки.

В исследовании также применялась шкала FAB, что позволяет более точно оценить наличие нейрокогнитивных нарушений, связанных с дисфункцией лобных долей или подкорковых церебральных структур, которая, как правило, страдает у больных с ДЭ.

Структура нейрокогнитивных нарушений по данным шкалы FAB в контрольной группе и группе сравнения представлена в табл. 8.

По данным результатов тестирования по шкале FAB, общий показатель по шкале FAB в контрольной группе составил  $(13,2 \pm 0,2)$  балла, у больных группы сравнения —  $(13,5 \pm 0,2)$ , что соответствует умеренной степени нарушения нейрокогнитивных функций. По всем параметрам показатели у больных контрольной группы и группы сравнения были аналогичные.

После лечения препаратом Нейроцитин общий балл по шкале FAB увеличился на 1 балл за счет концептуализации, скорости речи, хватательного рефлекса.

Структура нейрокогнитивных нарушений по результатам шкалы FAB у больных основной группы и группы сравнения до и после лечения представлена в табл. 9.

Как видно из этой таблицы, структура нейрокогнитивных расстройств у больных основной группы и группы сравнения до лечения

**Таблица 7** Динамика нейрокогнитивных нарушений по шкале MoCA до и после лечения у больных основной группы и группы сравнения

Показатель шкалы	Основная группа (Нейроцитин + Латрен) (n=30)		p	Группа сравнения (Нейроцитин) (n=30)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Оптико-пространственная деятельность (исполнительная функция)	3,5±0,20	4,0±0,10*	0,029	3,5±0,08	4,1±0,30*	0,009
Называние предметов	2,4±0,20	2,8±0,10	0,078	2,5±0,08	2,7±0,10	0,123
Память	-	-	-	-	-	-
Внимание	4,6±0,10	5,2±0,20*	0,029	4,5±0,10	5,0±0,20*	0,029
Речь	1,8±0,08	2,4±0,10*	0,0002	1,7±0,10	2,2±0,20*	0,029
Абстрактное мышление	3,9±0,10	4,6±0,20*	0,009	4,0±0,09	4,5±0,20*	0,026
Ориентировка	5,4±0,10	5,9±0,20	0,079	5,4±0,08	5,7±0,10*	0,022
Сумма баллов	21,8±0,80	24,9±0,50*	0,006	21,6±0,60	24,2±0,80*	0,012

Примечание: \* — разница между группами достоверна ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 8** Структура нейрокогнитивных нарушений по данным шкалы FAB в контрольной группе и группе сравнения (до и после лечения)

Показатель шкалы	Контрольная группа (n=32)		p	Группа сравнения (Нейроцитин) (n=30)		p
	Базовые данные	Через 10 дней		До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	
Общий балл (макс. 18)	13,2±0,2	13,4±0,3	0,581	13,5±0,2	14,5±0,3*	0,007
Концептуализация (макс. 3)	2,2±0,2	2,4±0,1	0,375	2,2±0,08	2,5±0,1*	0,023
Скорость речи (макс. 3)	1,9±0,08	2,0±0,1	0,438	2,0±0,09	2,3±0,1*	0,029
Динамический праксис (макс. 3)	2,3±0,1	2,4±0,2	0,656	2,3±0,08	2,4±0,1	0,438
Простая реакция выбора (макс. 3)	2,3±0,1	2,3±0,1	0	2,4±0,09	2,6±0,11	0,165
Усложненная реакция выбора (макс. 3)	2,2±0,09	2,4±0,1	0,142	2,3±0,07	2,4±0,1	0,416
Хватательный рефлекс (макс. 3)	2,3±0,1	2,5±0,2	0,374	2,4±0,09	2,6±0,1*	0,030

Примечание: \* — разница между группами достоверна ( $p \leq 0,05$ ).

была идентична. После лечения препаратами Нейроцитин + Латрен отмечалась более выраженная положительная динамика в улучшении нейрокогнитивных функций по сравнению с пациентами, которые получали только Нейроцитин. Общий балл по шкале FAB вырос в основной группе на 1,7 балла, а в группе сравнения только на 1 балл. У пациентов основной группы отмечалось влияние сочетанного применения двух препаратов на скорости речи, динамическом праксисе, хватательном рефлексе.

Дополнить данные о состоянии нейрокогнитивных функций, а также их динамике в процессе лечения позволило использование теста Струпа. Последний дает возможность лучше оценить темпы психических процессов, а также селективность внимания. Как видно из табл. 10, у больных контрольной группы и группы сравнения темп психической деятельности, а также концентрация внимания были снижены. После лечения препаратом Нейроцитин показатели внимания и темпа психической деятельности выросли.

У пациентов основной группы после лечения показатель темпа психических процессов вырос на 1,59 балла, а селективности внимания — на 2,84 балла, что несколько больше, чем у пациентов группы сравнения (табл. 11).

Представляло интерес определить влияние исследуемых препаратов на степень выраженности астенического синдрома, который выявлялся у большинства больных, включенных в исследование.

Во время исходного визита обследованные пациенты предъявляли жалобы разной степени выраженности на физическую слабость, снижение работоспособности, повышенную утомляемость, нарушение ночного сна (затрудненное засыпание, частые ночные пробуждения, раннее пробуждение утром, бессонницу), сонливость в дневное время, раздражительность, нарушение памяти и внимания, апатию, что укладывалось в структуру астенического синдрома. Оценка уровня астенических нарушений по шкале MFI-20 выявила у обследованных па-

**Таблица 9** Структура нейрокогнитивных нарушений по результатам шкалы FAB у больных основной группы и группы сравнения до и после лечения

Показатель шкалы	Основная группа (Нейроцитин + Латрен) (n=30)		p	Группа сравнения (Нейроцитин) (n=30)		p
	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)		До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	
Общий балл (макс. 18)	13,6±0,4	15,3±0,5*	0,010	13,5±0,2	14,5±0,3*	0,007
Концептуализация (макс. 3)	2,5±0,2	2,7±0,1	0,374	2,2±0,08	2,5±0,1*	0,023
Скорость речи (макс. 3)	1,9±0,08	2,2±0,1*	0,023	2,0±0,09	2,3±0,1*	0,029
Динамический праксис (макс. 3)	2,2±0,09	2,5±0,1*	0,030	2,3±0,08	2,4±0,1	0,438
Простая реакция выбора (макс. 3)	2,4±0,1	2,7±0,2	0,185	2,4±0,09	2,6±0,11	0,165
Усложненная реакция выбора (макс. 3)	2,3±0,08	2,5±0,1	0,123	2,3±0,07	2,4±0,1	0,416
Хватательный рефлекс (макс. 3)	2,4±0,1	2,8±0,15*	0,030	2,4±0,09	2,6±0,1*	0,030

Примечание: \* — разница между группами достоверна ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 10** Динамика показателей Струп-теста (в баллах) у больных контрольной группы и группы сравнения

Показатель	Контрольная группа (n=32)		p	Группа сравнения (n=30)		p
	Базовые данные	Через 10 дней		До лечения	После лечения	
Темп психических процессов (Струп-тест), балл	7,18±0,4	7,20±0,6	0,978	7,19±0,3	8,4±0,4*	0,019
Селективность внимания (Струп-тест), балл	2,89±0,5	2,90±0,3	0,986	2,87±0,5	5,51±0,7*	0,003

Примечание: \* — разница между группами достоверна ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 11** Динамика показателей Струп-теста (в баллах) у больных основной группы и группы сравнения до и после лечения

Показатель	Основная группа (n=30)		p	Группа сравнения (n=30)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Темп психических процессов (Струп-тест), балл	7,20±0,3	8,79±0,6*	0,021	7,19±0,3	8,4±0,4*	0,019
Селективность внимания (Струп-тест), балл	2,99±0,5	5,83±0,7*	0,002	2,87±0,6	5,51±0,8*	0,010

Примечание: \* — разница между группами достоверна ( $p \leq 0,05$ ).

циентов повышенный уровень показателей общей и физической астении, показателя снижения активности, при этом показатели уровня мотивации и психической астении оставались в пределах нормы (табл. 12). При сочетанном применении препаратов Нейроцитин + Латрен зарегистрировано более выраженное достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение показателей общей и физической астении ( $(11,4 \pm 1,8)$  и  $(10,9 \pm 1,5)$  соответственно), достоверное ( $p \leq 0,05$ ) уменьшение показателя снижения активности ( $10,7 \pm 1,7$ ), что характеризовало уменьшение выраженности проявлений астенического синдрома.

Таким образом, для редукции астенического синдрома более эффективным является сочетанное применение препаратов Нейроцитин и Латрен, чем только Нейроцитин.

К моменту завершения лечения (10 дней лечения) общая частота улучшения различной степени выраженности (шкала CGI-I) составляла в основной группе 86,7%, в группе сравнения — 73,3%. У пациентов, получавших Нейроцитин + Латрен, умеренное улучшение отмечено у 63,3%, выраженное улучшение было установлено у 16,7%, минимальное улучшение — в 10% случаев. У пациентов, получавших Нейроцитин, умеренное улучшение отмечено также у 63,3% больных, выраженное улучшение — лишь у 13,3%, минимальное улучшение — в 16,7% случаев. У 2 пациентов этой группы состояние не изменилось (рис.).

Таким образом, в процессе лечения препаратами Нейроцитин + Латрен отмечена позитивная динамика неврологического статуса больных в целом и нейрокогнитивных функций в частности. Получено статистически достоверное уменьшение астенических нарушений, увеличение показателей когнитивной продуктивности.

Полученные данные позволяют оценить комбинацию двух препаратов как эффективную.

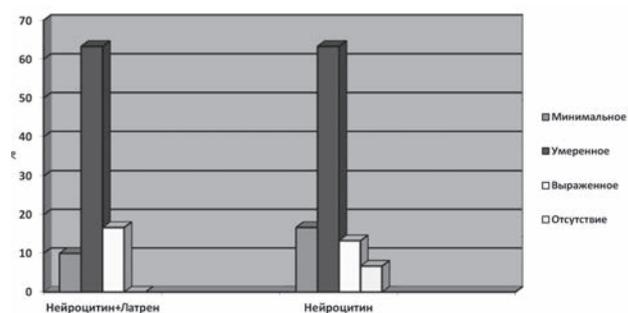
Осмотр и опрос пациентов основной, группы сравнения в ходе настоящего клинического исследования не выявил каких-либо жалоб, неожиданных побочных реакций, осложнений или явлений непереносимости сравниваемых препаратов Нейроцитин + Латрен и Нейроцитин.

Обобщенная оценка показателей переносимости препаратов Нейроцитин + Латрен и Нейроцитин в соответствии с Протоколом клинического исследования характеризуется как «хорошая» у всех пациентов основной группы.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что сочетанное применение препаратов Нейроцитин + Латрен оказывает более выраженное по сравнению с препаратом Нейроцитин терапевтическое влияние на клинические показатели, когнитивные функции, астеническую симптоматику у больных с ДЭ II стадии, обусловленной АГ и атеросклерозом.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Проведенное исследование показало целесообразность применения препаратов Нейроцитин + Латрен, обладающих комплексным действием у пациентов с ДЭ II стадии, обусловленной артериальной гипертензией и атеросклерозом.



**Рисунок** Эффективность лечения Нейроцитин + Латрен и Нейроцитин по шкале CGI-I

**Таблица 12** Динамика показателей субъективной шкалы астении MFI-20 у пациентов основной группы и группы сравнения

Субъективная шкала астении	Основная группа (n=30)			Группа сравнения (n=30)		
	До лечения, баллы	После лечения, баллы	p	До лечения, баллы	После лечения, баллы	p
Общая астения	14,9±0,8*	11,4±0,6	0,0009	14,8±0,5*	12,3±0,6	0,002
Физическая астения	15,1±1,0*	10,9±0,7	0,002	15,2±0,9*	11,3±0,7	0,001
Снижение активности	14,2±0,8*	10,7±0,6	0,0009	14,0±0,7*	11,2±0,5	0,002
Снижение мотивации	10,9±0,4	10,8±0,3	0,842	10,8±0,2	10,7±0,4	0,824
Психическая астения	11,4±0,4*	10,2±0,3	0,020	11,3±0,3*	10,5±0,2	0,030

Примечание: \* — разница между группами достоверна ( $p \leq 0,05$ ).

2. Доказано благоприятное влияние комбинированного применения Нейроцитина и Латрена на проявление астении и нейрокогнитивных нарушений у пациентов с ДЭ II стадии.
3. У пациентов с ДЭ II стадии и на фоне АГ и церебрального атеросклероза сочетанное применение комбинации препаратов Нейроцитин + Латрен более эффективно, чем Нейроцитин. Об этом свидетельствует положительная динамика показателей общего клинического впечатления.
4. Комбинация Нейроцитин + Латрен обладает эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью.

### Список использованной литературы

1. Shah R., Wilkins E., Nichols M., Kelly P., El-Sadi F., Wright F.L., and Townsend N. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data // *European Heart Journal*. — 2018. — P. 1-10.
2. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., Brun A., Hofman A. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN // *International Workshop Neurology*. — 1993. — Vol. 43 (2). — P. 250-60. PMID: 8094895.
3. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность? // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — № 2 (56). — С. 134-136.
4. Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга // *Медицинский совет*. — 2015. — № 18. — С. 11-16.
5. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта // *Медицинский совет*. — 2015. — № 10. — С. 14-20.
6. Bakker F., Klijn C., Jennekens-Schinkel A., Kappelle L. Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systematic review of the literature // *Journal of Neurology*. — 2000. — Vol. 247 (9). — P. 669-676. Doi: 10.1007/s004150070108.
7. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2006. — № 11 (106). — С. 33-38.
8. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Ed. By J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson, M. Folstein, E. Chie, M. Dunitz. — 2004.
9. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatr. Res.* — 1975. — Vol. 12 (3). — P. 189-198.
10. Sheehan B. Assessment scales in dementia // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* — 2012. — Vol. 5 (6). — P. 349-358. PMID: PMC3487532. <https://doi.org/10.1177/1756285612455733>
11. Agarwal S., Patel B.M. Is aura around citicoline fading? A systemic review // *Indian J. Pharmacol.* — 2017, Jan-Feb. — Vol. 49 (1). — P. 4-9.
12. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // *J. Neurochem.* — 2002. — Vol. 8. — P. 12-23.
13. Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: An international, randomized, multicenter, placebo-controlled study (ICTUS) trial // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 349-57.
14. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // *Ann. Neurol.* — 2000. — Vol. 48. — P. 713-22.
15. Alvarez X.A., Mouzo R., Pichel V., Perez P., Laredo M., Fernandez-Novoa L., Corzo L., Zas R., Alcaraz M., Secades J.J., Lozano R. & Cacabelos R. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion // *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*. — 1999. — Vol. 21 (9). — P. 633-44.
16. Ward A., Clissold S. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy // *Drugs*. — 1987. — Vol. 34. — P. 50-97.
17. Hartmann A. Cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders: Study with pentoxifylline // *Ric. Clin. Lab.* — 1981. — Vol. 2. — P. 243-246.
18. Hartmann A. Effect of pentoxifylline on regional cerebral blood flow in patients with cerebral vascular disorders // *Eur. Neurol.* — 1983. — Vol. 22 (Suppl.). — P. 108-115.
19. Passero S., Nardini M., Battistini N. Effect of pentoxifylline on cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease // *Intern. Med. Res.* — 1981. — Vol. 9. — P. 211-214.
20. Fernandes J., de Oliveira R., Mamoni R. et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease — a randomized placebo-controlled study // *Atherosclerosis*. — 2008. — Vol. 196 (1). — P. 434-442.
21. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др. Коррекция реологических свойств крови — патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базилярной недостаточностью // *Врач*. — 2005. — № 6. — P. 45-49.

Надійшла до редакції 18.03.2019 року

### OPPORTUNITIES FOR THE USE OF COMBINED THERAPY OF PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

T.S. Mishchenko, V.N. Mishchenko, V.G. Derevetskaya

#### Abstract

The article presents the results of a clinical study on the efficiency and tolerability of the combined use of drugs Neurocytin and Latren, solutions in comparison with the drug Neurocytin, solution, produced by Yuria Pharm Ltd. in patients with stage II arterial hypertension (AH) and atherosclerosis.

Studies were conducted in 92 patients of both sexes, aged from 52 to 76 years old. The patients were divided into 3 groups: 30 patients received Neurocytin 100 ml/day and Latren 200 ml/day intravenously (main group), 30 patients received Neurocytin 100 ml/day (comparison group). The control group consisted of 32 patients with DE II stage, who received only basic therapy. The course of drug use was 10 days.

The efficiency and safety of drugs under study were evaluated on the basis of clinical, neurological, psychodiagnostic, laboratory and statistical methods.

The results of the study made it possible to conclude that the combined use of the drugs Neurocytin and Latren has a more expressed (compared to Neurocytin) therapeutic effects on the clinical and neurological symptoms, cognitive functions, asthenic symptoms. The course of treatment with two drugs did not reveal any side effects or intolerance in patients.

**Keywords:** discirculatory encephalopathy, treatment, combination therapy, cognitive impairment.