

УДК 616.89-008.46-08-06:616.831-005.1

Т. С. Мищенко, д-р мед. наук, проф., рук. отд. сосудистой патологии,
Л. Ф. Шестопалова, д-р психол. наук, проф., зав. отделом
 медицинской психологии, **В. Н. Мищенко**
 ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины»
 (г. Харьков)

НЕЙРОМИДИН В ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ

Инсульт в настоящее время является одной из главных причин смертности и инвалидизации населения земного шара. Согласно данным проведенных международных эпидемиологических исследований в мире проживает более 50 млн человек, которые перенесли острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ежегодно впервые заболевают инсультом около 15 млн человек [1—3]. При этом 75 % инсультов являются первыми в жизни.

В большинстве стран инсульт занимает 2—3-е место в структуре общей смертности населения планеты и является одной из основных причин инвалидизации [2, 4, 5]. 25% инвалидизации взрослого населения обусловлено мозговым инсультом (МИ). Восстановление прежней трудоспособности после МИ у большинства людей проблематично. Только 10—20 % возвращаются к труду, из них около 8 % сохраняют свою профессиональную пригодность после инсульта. От 20 до 43 % нуждаются в постороннем уходе, у 33—48 % наблюдаются явления гемипареза, а 18—27 % имеют речевые нарушения [6—8].

По данным проведенного регистра инсульта в России, 31 % пациентов, перенесших инсульт, требуется постоянный уход, а 20 % не могут самостоятельно ходить. Лишь около 20 % выживших больных способны вернуться к прежней работе [9, 10].

Примерно 55 % доживших до конца 3-го года после перенесенного инсульта в той или иной мере не удовлетворены качеством своей жизни [4].

Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество [2, 11, 12]. От 3 до 5 % бюджета на здравоохранение в развитых странах приходится на больных МИ.

Таким образом, инсульт является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости.

Восстановление неврологических функций после перенесенного МИ происходит по-разному.

Как показывают данные проведенных многочисленных исследований, на темпы восстановления нарушенных функций у постинсультных больных негативное влияние оказывают когнитивные нарушения и особенно их наиболее тяжелая форма — деменция [13—15].

Деменция является частым исходом ишемического инсульта. Её распространенность, по данным различных исследователей, составляет от 9 до 36 % в течение 1—3 лет после перенесенного инсульта [16, 17]. Проведенные многочисленные

исследования показали, что риск развития деменции в 2 раза выше у больных, которые перенесли инсульт, чем у людей того же пожилого возраста, но без инсульта [18—20].

Многочисленные исследования убедительно показали, что деменция также повышает риск смертности в 2-3 раза [16, 20].

Когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции, также являются частым исходом ишемического инсульта [14, 16, 19]. Они также усиливают степень инвалидизации больных, значительно затрудняют процесс реабилитации пациентов. Но чаще всего когнитивный дефицит развивается у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом [13].

Наличие когнитивных нарушений до развития инсульта значительно повышает риск развития деменции после него.

Лечение когнитивных нарушений, несмотря на широкий спектр препаратов, предлагаемых фармацевтическим рынком, представляет достаточно сложную задачу. В настоящее время существуют средства, оказывающие нейропротективное действие и активирующее влияние на структуры головного мозга, что позволяет улучшить когнитивные функции, а также повысить устойчивость ЦНС к повреждающим воздействиям.

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении когнитивных нарушений является применение ацетилхолинергических препаратов.

Как известно, ацетилхолин является одним из основных медиаторов для процессов памяти и внимания. В работах ряда авторов [21—25] было показано, что снижение ацетилхолинэстеразы коррелирует с когнитивными нарушениями, а активность ацетилхолинергической системы необходима для поддержания памяти, внимания, регуляции уровня бодрствования и активности человека. Использование этой группы препаратов для лечения когнитивных нарушений началось с середины 80-х годов прошлого столетия. С того времени было проведено несколько исследований по изучению эффективности антихолинэстеразных препаратов при различных видах деменции. Доказана эффективность этих препаратов при болезни Альцгеймера, у больных с сосудистой деменцией, в терапии сосудистых когнитивных нарушений различной степени выраженности [26—30].

К антихолинэстеразным препаратам относится нейромидин (ипидакрин). Последний представляет собой неселективный ингибитор ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Препарат

удлиняет период возбуждения в пресинаптическом волокне и время выброса ацетилхолина в синаптическую щель [26].

Нейромидин способствует ускорению проведения импульса по нервному волокну и облегчение его проведения в синапсах всех типов.

К настоящему времени имеются результаты нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых было показано положительное влияние нейромидина на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) [21, 26, 27, 30]. Эти исследования были проведены на относительно небольших группах пациентов, поэтому весьма целесообразно дальнейшее расширение опыта применения данного препарата. Представляло интерес изучить эффективность нейромидина в коррекции когнитивных нарушений у постинсультных больных.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности нейромидина у больных, которые перенесли МИ и имели когнитивные нарушения.

Нами было обследовано и пролечено 49 больных, которые перенесли ишемический инсульт. У 36 больных инсульт развился в полушариях головного мозга (у 19 — в правом полушарии, у 17 — в левом) и у 13 больных — в стволе мозга. В исследование не включались пациенты с тяжелым инсультом, депрессией, которая предшествовала инсульту; с грубыми афатическими нарушениями, с соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, а также пациенты, которые злоупотребляли алкоголем и страдали деменцией. Средний возраст больных составил 61,2 года. Группу контроля составили 20 здоровых людей соответствующего возраста. Все пациенты получали нейромидин фирмы «Олайнфарм» по схеме: 0,5 % раствора по 1 мл внутримышечно 10 дней с последующим переходом на таблетки — по 2 таблетки (40 мг) 2 раза в сутки. Длительность лечения составила 12 недель (3 месяца). Выбранная длительность курса терапии объяснялась опытом предшествующих наблюдений и исследований нейромидина при когнитивных расстройствах.

Эффективность терапии оценивалась до начала лечения и после 3-х месяцев лечения.

Для объективизации состояния когнитивных функций и их динамики в процессе лечения в работе были использованы шкала Mini-Mental State Examination (MMSE), методика «Запоминание 10 слов», «Таблицы Шульце». Также использовалась «Шкала клинического впечатления» (CGI).

Для оценки эффективности и безопасности терапии фиксировались все нежелательные явления, от приема первой дозы препарата и до окончания периода наблюдения. Кроме того, оценивалось влияние проводимой терапии на такие показатели как АД и частота сердечных сокращений.

Динамика показателей когнитивной продуктивности до и после курса лечения по шкале MMSE в среднем по всей группе обследуемых больных представлена в таблице 1.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 1, в среднем у обследуемых нами больных через 1 месяц после начала инсульта наблюдались отчетливые когнитивные нарушения, которые достигали степени клинически значимого когнитивного снижения. В структуре нарушений когнитивных функций доминировали расстройства вербальной памяти ($4,8 \pm 0,2$ балла), ориентировки ($7,8 \pm 0,4$ балла), счетных операций ($3,1 \pm 0,4$ балла), гностических функций ($7,9 \pm 0,7$ балла). Общий показатель когнитивной продуктивности составил $24,6 \pm 2,1$ балла.

Таблица 1

Динамика показателей когнитивной продуктивности больных, перенесших ишемический инсульт (по данным шкалы MMSE) до и после 3-х месяцев лечения

Показатель, баллы	1-е исследование (через 1 месяц после инсульта и до лечения) n = 49	2-е исследование (через 3 месяца после лечения) n = 47
Ориентировка (макс. 10)	$7,8 \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,9^*$
Память (макс. 6)	$4,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 1,3$
Счетные операции (макс. 5)	$4,1 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,8^*$
Перцептивно-гностическая сфера (макс. 9)	$7,9 \pm 0,7$	$8,3 \pm 0,6$
Общий показатель (макс. 30)	$24,6 \pm 2,1$	$27,1 \pm 1,9^*$

Примечание. Здесь и далее: * — различия статистически достоверны между результатами 1 и 2 исследований ($p \leq 0,05$)

В процессе терапии нейромидином была отмечена положительная динамика когнитивных функций. Подавляющее большинство пациентов отмечали улучшение самочувствия, некоторое повышение уровня умственной работоспособности, улучшение концентрации внимания, повышение общего уровня активности. Больные лучше включались в процесс реабилитации. Через 3 месяца терапии наблюдалось отчетливое улучшение всех оцениваемых когнитивных функций. Достоверно повысилась общая когнитивная продуктивность пациентов до $27,1 \pm 1,8$ баллов, $p \leq 0,05$ по сравнению с 1-м исследованием.

Отмечалось статистически значимое улучшение функций вербальной памяти ($4,1 \pm 0,7$ балла), улучшение ориентировки ($8,9 \pm 0,6$ баллов), перцептивно-гностических операций ($8,3 \pm 1,1$ баллов).

У обследуемых нами больных были выявлены изменения дисмнестических расстройств до и после лечения по данным методики «Запоминание 10 слов» (табл. 2).

Таблиця 2

Динамика показателей вербальной памяти до и после лечения у обследованных больных (по данным методики «Запоминание 10 слов»)

Показатели	Через 1 мес. после инсульта до лечения	Через 3 мес. после лечения
Объем 1-го воспроизведения	4,4 ± 0,9	4,2 ± 1,1*
Объем 2-го воспроизведения	5,1 ± 1,3	4,8 ± 0,7*
Объем 3-го воспроизведения	6,2 ± 1,4	6,5 ± 0,2
Объем 5-го воспроизведения	7,0 ± 1,7	7,5 ± 2,1*
Объем отсроченного воспроизведения	4,9 ± 1,0	5,4 ± 1,9*

До начала лечения объем непосредственного воспроизведения вербального материала составил 4,4 ± 0,9 слова. Продуктивность произвольного запоминания вербального материала была снижена по сравнению с нормативными данными. Фиксировался типичный «платообразный» тип кривой заучивания, характерный для больных с цереброваскулярными заболеваниями [5, 8, 9]. Объемы отсроченного воспроизведения были также достоверно снижены по сравнению с нормой, что указывало на наличие расстройств долговременной памяти у обследованных нами больных. Через 3 месяца после лечения объем отсроченного воспроизведения повысился до 5,4 ± 1,9.

Результаты исследования произвольного внимания до и после терапии нейромидином представлены в таблице 3.

Таблиця 3

Динамика результатов исследования произвольного внимания до и после лечения по методике «Таблицы Шульте» у обследованных больных

Показатели	Время выполнения заданий	
	Через 1 мес. после инсульта	Через 3 мес. после лечения
1 таблица Шульте	69,2 ± 8,3	58,4 ± 2,5*
2 таблица Шульте	65,4 ± 11,3	60,2 ± 5,4*
3 таблица Шульте	70,5 ± 10,3	63,5 ± 8,2*
4 таблица Шульте	72,1 ± 9,8	65,4 ± 11,3*
5 таблица Шульте	79,3 ± 7,5	64,8 ± 5,3*
Эффективность (Э)	70,2 ± 0,4	62,4 ± 4,9*
Врабатываемость (ВР)	0,7 ± 0,09	0,6 ± 0,01*

Как видно из этой таблицы, через 1 месяц после инсульта в группе обследованных нами больных отмечалось отчетливое, статистически значимое по сравнению с нормой увеличение времени выполнения заданий по каждой из 5 таблиц, что свидетельствует о наличии нарушений произвольного внимания, концентрации, распределения и переключения.

Показатели эффективности функций внимания и вработываемости свидетельствовали о снижении произвольного внимания и умственной работоспособности в целом в группе обследуемых нами пациентов.

После 3-х месяцев лечения отмечалось сокращение времени выполнения заданий по 5 таблицам, вработываемость составила 0,6 ± 0,01.

На основании всей совокупности клинических данных с учетом когнитивных нарушений была оценена динамика состояния больных по шкале CGI. После 3-х месяцев лечения у пациентов с когнитивными нарушениями выраженное улучшение отмечалось у 3 (6,4 %), умеренное улучшение — у 24 (51 %), небольшое улучшение — у 15 (32 %) и небольшое ухудшение — у 5 (10,6 %) пациентов.

Препарат нейромидин продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости. Только у 1 больного наблюдалась тошнота, у 1 — аллергическая реакция, в связи с чем был прекращен прием препарата. Не было выявлено изменений АД и частоты сердечных сокращений в процессе лечения.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность нейромидина в лечении когнитивных нарушений у постинсультных больных. В наибольшей степени препарат влиял на память, внимание, активность пациентов. Хороший профиль безопасности и переносимости позволяет рекомендовать более широкое применение данного препарата у постинсультных больных.

Список литературы

1. Скворцова В. И., Соколов К. В., Шамалов Н. А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии. — 2006. — № 11. — С. 57—65.
2. Kaste M., Fogelholm R., Rissanen A. Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies // Public Health. — 1999. — V. 112. — P. 103—112.
3. Leys D. Atherothrombosis: a major health burden // Cerebrovascular Diseases. — 2001. — V. 11 (Suppl 2). — P. 1—4.
4. Brainin M., Olsen T.S., Chamorro A. et al. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation // Ibid. — 2004. — V. 17 (Suppl 2). — P. 1—14.
5. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke // Engl. J. Med. — 2000. — V. 343. — P. 710—22.
6. Виберс Д., Фейгин В., Браун Р. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. — М.: БИНОМ, 1999. — 672 с.
7. Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб., 1999. — С. 336.
8. Ворлоу Ч. П., Деннис М. С, Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. — СПб.: Политехника, 1998. — 629 с.
9. Гусев Е. И., Виленский Б. С, Скоромец А. А. и др. Основные факторы, влияющие на исходы инсульта

- тов // Журнал неврологии и психиатрии. — 1995, № 1. — С. 4—8.
10. Гусев Е. И., Шимричк Г., Хаас А., Гехт А. Б. Результаты 3-летнего катамнестического наблюдения за больными ишемическим инсультом // Неврологический журнал. — 2002. — № 5. — С. 10—14.
 11. Bergen D. C., Silberberg D. Nervous system disorders: a global epidemic // Arch. Neurol. — 2002. — V. 59. — P. 1194-96.
 12. Wolfe C. D. The impact stroke // Br. Med. Bull. — 2000. — V. 56 — P. 275—286.
 13. Дамулин И. В. Сосудистая деменция // Неврологический журнал. — 1999. — № 3. — С. 4—11.
 14. Захаров В. В. Сосудистая мозговая недостаточность: клиника, диагностика и терапия // Лечащий врач. — 2004. — № 5. — С. 33—36.
 15. Chen C. P., Tham W., Auchus A. P. et al. Risk factor for progression of cognitive impairment after stroke: a longitudinal study in Singaporean stroke patients // Cerebrovasc. Dis. — 2002. — V. 13 (Suppl 3). — P. 69.
 16. Desmond D. W., Moroney J. T., Paik M. C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // Neurology. — 2000. — V. 54. — P. 1124—1131.
 17. Cordoliani-Mackowiak M. A., Henon H., Pruvo J. P. et al. Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy // Arch. Neurol. — 2003. — V. 60. — P. 585—590.
 18. Дамулин И. В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6. — № 2. — С. 149—153.
 19. Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Захаров В. В. Нарушения памяти в неврологической практике // Неврологический журнал. — 1997. — № 4. — С. 4—9.
 20. Barba R., Castro M. D., Morin M. M. et al. Prestroke dementia // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — V. 11. — P. 216—224.
 21. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — С. 109—115.
 22. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н. Н. Яхно. — М., 2002.
 23. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. — М.: Геотар-Мед, 2003.
 24. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. — London: Martin Dunitz, 2001.
 25. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. — 2006; 25:1:CD001747.
 26. Лаврецкая Э. Ф. Амиридин: новый тип лекарственных препаратов стимуляторов нервной и мышечной систем. — М.: Медэкспорт, 1989.
 27. Букатина Е. Е., Григорьева И. В., Сокольник Е. И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа // Журнал невропатол. и психиатр. — 1991; 91: 9: 53—58.
 28. Букатина Е. Е., Смирнов О. Р., Григорьева И. В. Эффективность амиридина при мультиинфарктной деменции // Социальная и клиническая психиатрия. — 1992; 2: 2: 126—133.
 29. Букатина Е. Е., Григорьева И. В., Смирнов О. Р. Сопоставление влияния амиридина на мультиинфарктную деменцию и сенильную деменцию альцгеймеровского типа // Там же. — 1994; 4: 2: 100—105.
 30. Головова М. С., Захаров В. В., Лифшиц М. Ю., Яхно Н. Н. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной выраженности // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107. — С. 20—26

Т. С. Міщенко, Л. Ф. Шестопалова, В. М. Міщенко

Нейромідин в терапії когнітивних порушень у постінсультних хворих

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» (м. Харків)

У статті викладаються результати вивчення ефективності і безпеки Нейромідину у хворих, що перенесли мозковий інсульт і мали когнітивні порушення.

В результаті терапії Нейромідіном протягом 3 місяців у хворих спостерігалася виражена редукція порушень основних когнітивних функцій (пам'яті, уваги, мислення). Переважна більшість пацієнтів відзначили поліпшення самопочуття, підвищення загального рівня активності, поліпшення розумової працездатності.

За даними психодіагностичного дослідження відзначено позитивну динаміку показників вербальної пам'яті, довільної уваги, розумових і лічильних функцій. Таким чином, результати дослідження, що проводилося, свідчать про ефективність Нейромідину при лікуванні когнітивних порушень у постінсультних хворих.

T. S. Mishchenko, L. F. Shestopalova, V. M. Mishchenko

Neuromidinum in treatment of cognitive impairments in post-stroke patients

State institution Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine» (Kharkiv)

In the article results of investigations of efficacy and safety of Neuromidinum in post-stroke patients with cognitive impairments are discussed.

The therapy with Neuromidinum during 3 months resulted in a clear reduction of impairments of the main cognitive functions (memory, attention, thought). A majority of the patients reported an improvement of self-feeling, an increasing of a general level of activity, an improvement of ability for an intellectual work.

According to data of the psychodiagnostical investigation positive dynamics for parameters of a verbal memory, a voluntary attention, intellectual and calculation functions were occurred. Thus, the results of the investigation performed evidence an efficacy of Neuromidinum in treatment of cognitive impairments in post-stroke patients.