

УДК 616.831-005.1-036.1-06:616.89-008.45/47

МИЩЕНКО Т.С., МИЩЕНКО В.Н., ЗДЕСЕНКО И.В., НИКИШКОВА И.Н.
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Резюме. Статья посвящена исследованию краткосрочной динамики неврологического и когнитивного статуса у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Показано, что лечение препаратами Тиоцетам и Тиоцетам форте в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта на фоне лакунарных инфарктов позволяет достоверно ускорить восстановление нарушенных неврологических функций, в том числе устранить очаговую неврологическую симптоматику, повысить показатели повседневной жизненной активности, улучшить состояние когнитивных функций и снизить выраженность депрессии. Применение препарата Тиоцетам в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта является безопасным и может быть рекомендовано при лечении острых нарушений мозгового кровообращения для более полного и быстрого функционального восстановления больных.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, ишемический инсульт, терапия, функциональное восстановление, Тиоцетам.

В последнее время в связи с ростом заболеваемости инсультом все большее внимание привлекают к себе такие последствия острого нарушения мозгового кровообращения, как когнитивное снижение и деменция [1–4]. В лечении постинсультных изменений когнитивного статуса на сегодняшний день достигнуты определенные успехи благодаря применению современной патогенетической терапии, способной уменьшить выраженность когнитивных, поведенческих и нейропсихических нарушений, увеличить самостоятельность пациентов и, соответственно, облегчить бремя, которое ложится на родственников и других ухаживающих лиц. Тем не менее проблема постинсультного когнитивного снижения еще далека от окончательного решения. В подавляющем большинстве случаев мы не можем стабилизировать состояние больных на длительное время и предотвратить развитие деменции. Поэтому чрезвычайно важным является изучение эффективности уже известных лекарственных препаратов, способных воздействовать на когнитивные функции, а также поиск новых методов лечения.

Несмотря на создание и внедрение в клиническую практику большого количества лекарственных препаратов с потенциально нейропротективным эффектом, способных защитить мозг во время и после

инсульта путем воздействия на каскад развивающихся повреждений, проблема выбора лекарственного средства остается нерешенной. В Украине с этой целью широко используются цитиколин, церебролизин, актовегин, кортексин, пирацетам, вазоактивные препараты (ницерголин и др.), препараты гинкго билоба, ингибиторы холинэстеразы и другие лекарственные средства.

К препаратам с потенциально ноотропным эффектом относится Тиоцетам производства АО «Галичфарм» Корпорации «Артериум». Тиоцетам входит в группу цереброактивных средств, имеющих комплексный нейрометаболический эффект [5]. Препарат обладает способностью усиливать метаболизм глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления, нормализует биоэнергетические процессы, повышает уровень АТФ, стабилизирует метаболизм в

Адрес для переписки с авторами:
Мищенко Тамара Сергеевна
61068, г. Харьков, ул. Академика Павлова, 46
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии
НАМН Украины»

© Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Здесенко И.В.,
Никишкова И.Н., 2015
© «Международный неврологический журнал», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

тканях мозга. Тиоцетам тормозит образование активных форм кислорода, реактивирует антиоксидантную систему ферментов, особенно супероксиддисмутазу, замедляет свободнорадикальные процессы в тканях мозга при ишемии, улучшает реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы, стабилизирует и уменьшает зоны некроза и ишемии, повышает интенсивность работы метаболического ГАМК-шунта и концентрацию ГАМК в ишемизированных тканях [2]. Такие свойства препарата способствуют улучшению интегративной и когнитивной деятельности мозга, процесса обучения, повышают показатели кратко- и долгосрочной памяти. Кроме того, как показали проведенные исследования, Тиоцетам смягчает последствия стресса (чувство тревоги, фобии, депрессии, нарушения сна), уменьшает отставание в физическом и умственном развитии недоношенных детей [6].

Тиоцетам — оригинальная комбинация тиотриазолина и пирацетама, которые находятся в структуре препарата в соотношении 1 : 4 и своим взаимопотенцируемым действием обуславливают лечебный эффект.

Механизм действия препарата Тиоцетам обусловлен фармакологическими эффектами пирацетама и нейропротекторным эффектом тиотриазолина, который, обладая выраженным антиоксидантным эффектом, стабилизирует клеточные мембраны в условиях ишемии и противодействует патологическому апоптозу, что было подтверждено результатами доклинических исследований [2, 3, 5–8]. Эффективность препарата Тиоцетам в восстановлении нарушенных в результате инсульта функций исследована недостаточно, что послужило поводом для проведения данного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Тиоцетам.

С учетом вышесказанного и существенной роли лакунарных инфарктов мозга (ЛИ) в развитии сосудистых когнитивных нарушений основной задачей исследования стала оценка эффективности и безопасности препарата Тиоцетам в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (ИИ) у больных с лакунарными инфарктами головного мозга.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 80 госпитализированных больных обоих полов с подтвержденным диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу на фоне лакунарного инфаркта, соответствующих всем критериям включения/невключения. КТ/МРТ головного мозга проводили в первые сутки заболевания — до начала терапии. На томограммах определяли наличие ЛИ, локализацию, размеры

очага поражения. Исследование длилось не более 30 суток и включало 5 визитов: 1-й визит — скрининг, 2-й визит — в 1-й день, 3-й визит — на 5-й день, 4-й визит — на 12–14-й день и 5-й визит — на 26–28-й день исследования. В соответствии с целями исследования пациенты были разделены на контрольную и основную группу (по 40 человек в каждой). Большим основной группы на фоне базисной терапии, направленной на коррекцию нарушения дыхания и кровообращения, стабилизацию гомеостаза и предупреждение осложнений, назначался исследуемый препарат Тиоцетам. В первые 12–14 дней исследования препарат Тиоцетам назначался в виде раствора для инъекций и в условиях стационара вводился внутривенно капельно по 20 мл со скоростью 40–60 кап/мин в разведении на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки. Рекомендовалось введение препарата в одно и то же время суток (с интервалом 24 часа). Последующие 14 дней принимался препарат Тиоцетам форте в форме таблеток, покрытых оболочкой, перорально по 1 таблетке 3 раза в сутки со следующего дня после последней инъекции препарата Тиоцетам в течение как минимум 14 дней. Во время исследования не разрешалось назначение препаратов, содержащих пирацетам и/или тиотриазолин, кроме исследуемых препаратов, а также ноотропных, нейропротективных и вазоактивных препаратов.

Для оценки динамики неврологического, когнитивного и психоэмоционального статуса на каждом визите проводились нейровизуализационные (КТ, МРТ головного мозга), клинико-неврологические, психодиагностические (шкалы NIHSS, шкала комы Глазго (GCS), шкала Ренкина, шкала MMSE, батарея лобной дисфункции (FAB), шкала депрессии Монтгомери — Асберг (MADRS)) и биохимические (маркеры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС)) методы обследования.

Оценка безопасности лекарственного средства проводилась на основании жалоб пациента и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций. Анализ данных проводился с помощью встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

Результаты исследования

В исследование были включены 47 мужчин и 33 женщины в возрасте от 18 до 70 лет (табл. 1).

Пациенты основной и контрольной групп существенно не отличались по локализации и характеру острого ишемического поражения мозгового кровообращения (табл. 2).

Уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS на скрининге в обеих группах варьировал от 3 до 12 баллов включительно, в среднем степень тяжести ишемического инсульта в основной и контрольной группах составила 9 баллов. Анализ динамики выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS выявил межгрупповое различие по этому показателю начиная с 5-го дня исследования (3-й визит) (рис. 1). На 4-м визите (через 12–14 дней лечения) неврологический дефицит в основной группе был на уровне 4,9 балла, а в контрольной — 6,1 балла, т.е. разница по шкале NIHSS в этих группах составила 1,2 балла. На 5-м визите (26–28-й день) невроло-

гический дефицит в основной группе составил 3,9 балла, в контрольной — 5,5 балла, с разницей между группами в 1,6 балла.

Таким образом, курсовое лечение препаратом Тиоцетам достоверно улучшает последствия ишемического инсульта, способствуя регрессу неврологического дефицита. Наибольшая эффективность действия препарата Тиоцетам отмечается через 2 недели после начала лечения.

Оценка состояния сознания больных по шкале комы Глазго при скрининге составляла от 12 баллов (оглушение) до 15 баллов (ясное сознание) включительно, а среднее значение показателей по GCS у

Таблица 1. Распределение пациентов по полу

Пол	Основная группа		Контрольная группа		Допустимый уровень значимости
	n	%	n	%	
Мужской	25	62,5	22	55	p = 0,650
Женский	15	37,5	18	45	
Всего	40	100	40	100	

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от области поражения и характера ОНМК

Параметр	Категория	Основная группа		Контрольная группа		P-значения
		n	%	n	%	
Область поражения	Каротидный бассейн	23	57,5	23	57,5	p = 1,000*
	Вертебробазилярный бассейн	17	42,5	17	42,5	
	Всего	40	100	40	100	
Характер ОНМК	Тромботический	24	60	26	65	p = 0,782*
	Эмболический	3	7,5	4	10	
	Неустановленный	13	32,5	10	25	
	Всего	40	100	40	100	

Примечание: * — использован точный критерий.

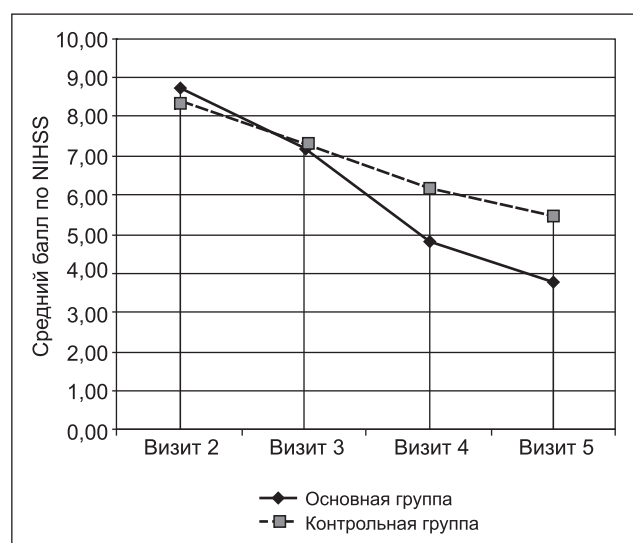


Рисунок 1. Динамика средних значений оценок NIHSS в группах

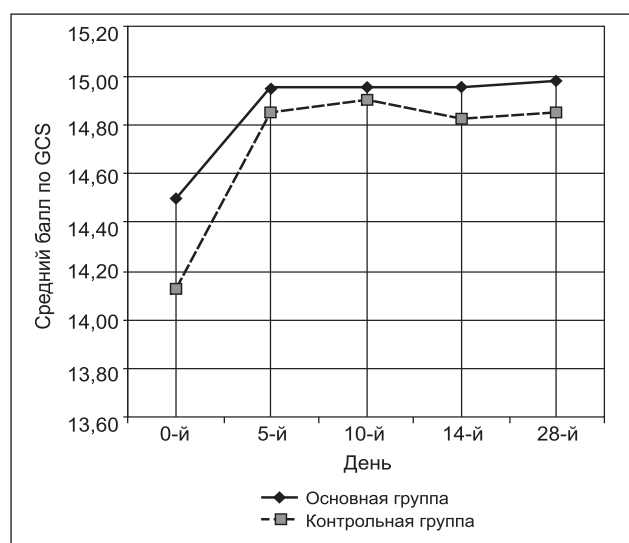


Рисунок 2. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по GCS в группах

пациентов основной и контрольной групп — 14,13 и 14,85 балла соответственно. Увеличение показателей по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в обеих группах уже на 2-м визите (5-й день) и сохранялось практически на этом же уровне до конца исследования (рис. 2). Статистически значимых различий между группами по изменению оценок GCS обнаружено не было.

Оценка выраженности признаков инвалидности по шкале Ренкина при скрининге у больных не превышала третьей степени (умеренно выраженные). Дальнейший анализ динамики показателей жизненной активности (ПЖА) по шкале Ренкина продемонстрировал, что межгрупповые различия отмечаются уже на 2-м визите, более того, значимое улучшение ПЖА в основной группе по сравнению с контрольной фиксируется на всех остальных визитах ($p < 0,001$ для всех точек времени) (рис. 3). Таким образом, препарат Тиоцетам достоверно уменьшает последствия ишемического инсульта по ПЖА.

Одной из основных задач исследования была оценка влияния препарата Тиоцетам на состояние когнитивных функций у обследованных больных в постинсультном периоде. Анализ на 1-м визите состояния памяти, гностических (внимание, восприятие) и исполнительских функций по шкале MMSE выявил у части больных наличие умеренных когнитивных нарушений (от 24 до 27 баллов), у части — признаки дементных нарушений (ниже 23 баллов) [5, 9]. Уровень когнитивного функционирования по шкале MMSE на 3, 4 и 5-м визитах по сравнению с 1-м визитом в обеих группах был статистически значимо выше ($p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении когнитивного статуса пациентов в течение 30 дней (рис. 4). Статистически значимые межгрупповые различия по шкале MMSE, обнаруженные на 4-м и 5-м визитах ($p = 0,029$ и $p = 0,025$ соответственно), свидетельствовали о более выраженном влиянии лечения с применением препарата Тиоцетам на улучшение когнитивного статуса пациентов, оцениваемого по шкале MMSE.

Для уточнения наличия деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур проводилась оценка когнитивных функций с помощью батареи лобной дисфункции. Уровень лобных функций по шкале FAB у пациентов в обеих группах на 3, 4 и 5-м визитах по сравнению с 1-м визитом был статистически значимо выше ($p < 0,001$). На 1-м визите когнитивные нарушения были более выражены у пациентов в основной группе ($p = 0,045$) (рис. 5). Однако, как и по шкале MMSE, межгрупповые различия по баллам FAB, выявленные на 4-м и 5-м визитах ($p < 0,001$), свидетельствуют о более выраженном влиянии лечения с применением препарата Тиоцетам на состояние лобных функций пациентов после ОНМК.

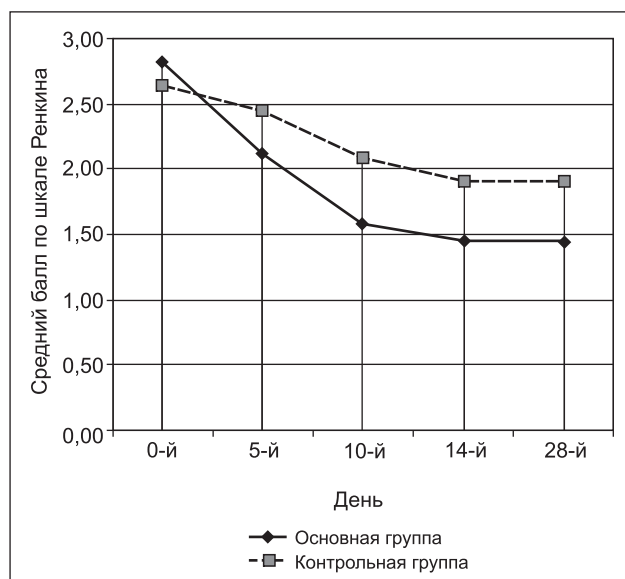


Рисунок 3. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале Ренкина в группах

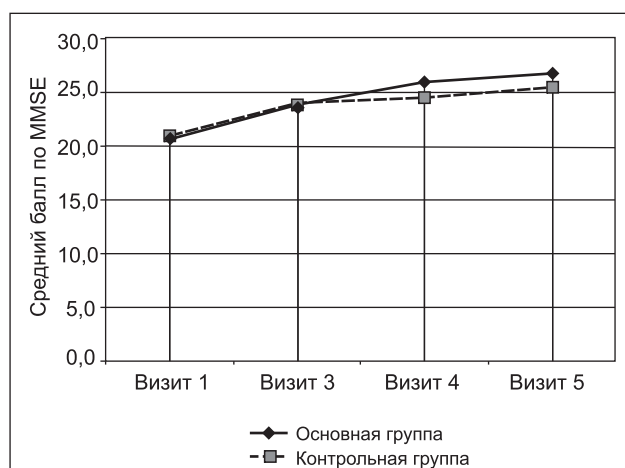


Рисунок 4. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале MMSE в группах

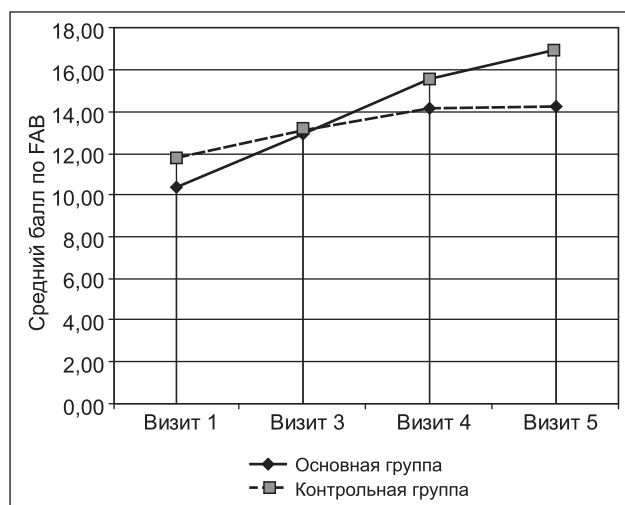


Рисунок 5. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале FAB в группах

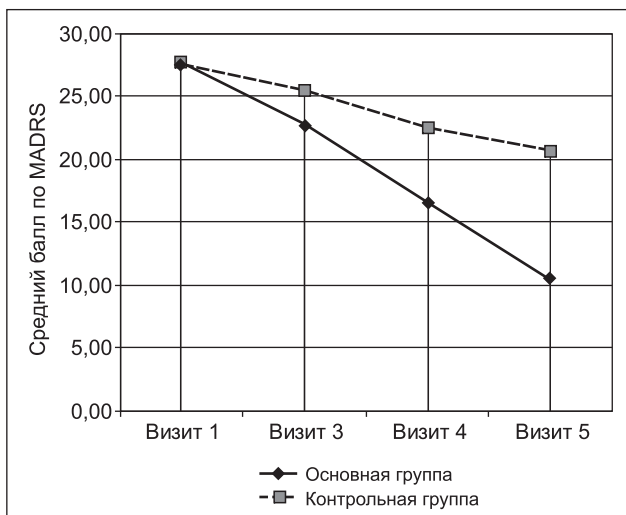


Рисунок 6. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале MADRS в группах

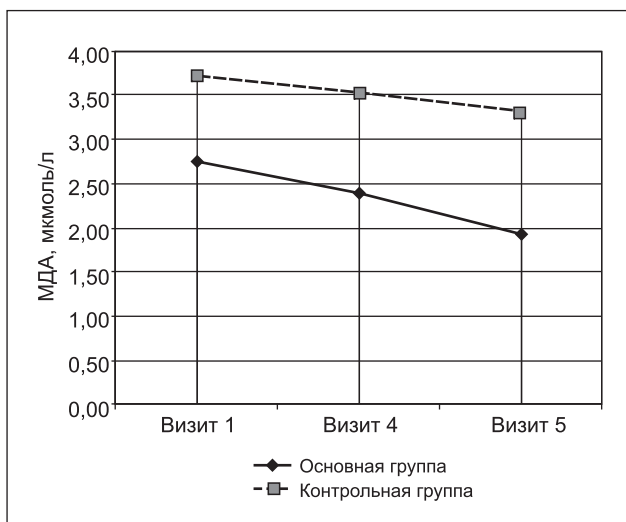


Рисунок 7. Динамика средних значений МДА в группах

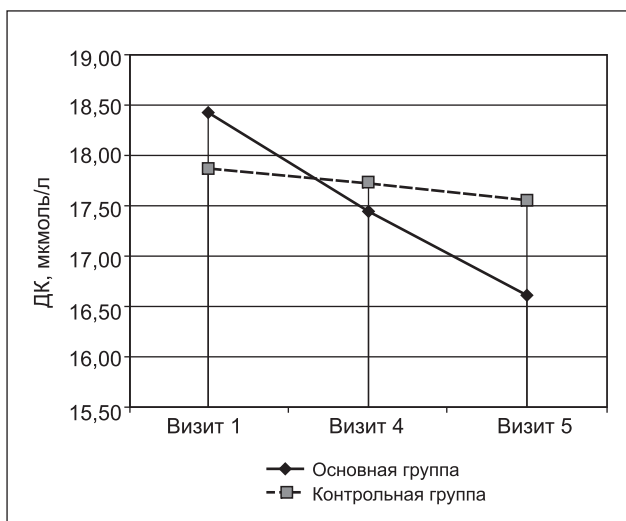


Рисунок 8. Динамика средних значений ДК в группах

Согласно результатам оценки выраженности депрессивной симптоматики по шкале MADRS, на 1-м визите в обеих группах отмечалась умеренная депрессия (26–30 баллов) (рис. 6). На каждом последующем визите уровень депрессии у всех пациентов достоверно снижался ($p < 0,001$). Однако в основной группе на 3, 4 и 5-м визитах снижение депрессивной симптоматики было более выражено у пациентов основной группы ($p = 0,006$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). В итоге через 30 дней лечения с применением препарата Тиоцетам у пациентов основной группы по шкале MADRS депрессия отсутствовала, в то время как у больных контрольной группы были выявлены признаки малой депрессии.

Одним из критериев оценки эффективности препарата Тиоцетам были лабораторные показатели, характеризующие состояние ПОЛ (малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК)) и АОС (супероксиддисмутаза (СОДМ), каталаза крови). Поскольку при анализе численных значений МДА, ДК, СОДМ и каталазы на 1-м визите были обнаружены статистически значимые различия между группами по содержанию МДА, ДК и СОДМ (рис. 7–10), в дальнейшем при сравнении групп по этим показателям был применен ковариационный анализ. По численному значению каталазы на 1-м визите группы не различались.

Согласно результатам проведенных биохимических исследований, в основной группе на 4-м и 5-м визитах содержание МДА, ДК, СОДМ и каталазы статистически значимо отличалось от такового на 1-м визите (рис. 7–10). Несмотря на то, что на 1-м визите исследуемые группы статистически значимо не отличались друг от друга по значениям МДА, ДК, СОДМ и каталазы, на 4-м и 5-м визитах были обнаружены статистически значимые межгрупповые различия по уровню снижения содержания МДА и ДК (рис. 7, 8) и по уровню увеличения содержания СОДМ и каталазы (рис. 9, 10). Более того, на 4-м и/или 5-м визитах было выявлено, что основная группа статистически значимо отличалась от контрольной группы по количеству пациентов, у которых параметры МДА, ДК, СОДМ и каталазы достигли нормы. Статистически значимые различия по представленности в группах лиц с нормальными значениями МДА обнаружены на 5-м визите: в основной группе — 65 %, в контрольной — 7,5 % ($p < 0,001$). По соответствию нормальным значениям параметра ДК между основной и контрольной группой статистически значимые различия были достигнуты на 4-м и 5-м визитах. Так, доля пациентов со значениями ДК в пределах нормы составила: на 4-м визите в основной группе 42,5 %, в контрольной — 10,0 % ($p < 0,001$); на 5-м визите в основной группе — 92,5 %, в контрольной — 12,5 % ($p < 0,001$). Увеличение параметров СОДМ до нормального уровня в основной группе на 5-м визите наблюдалось у статистически

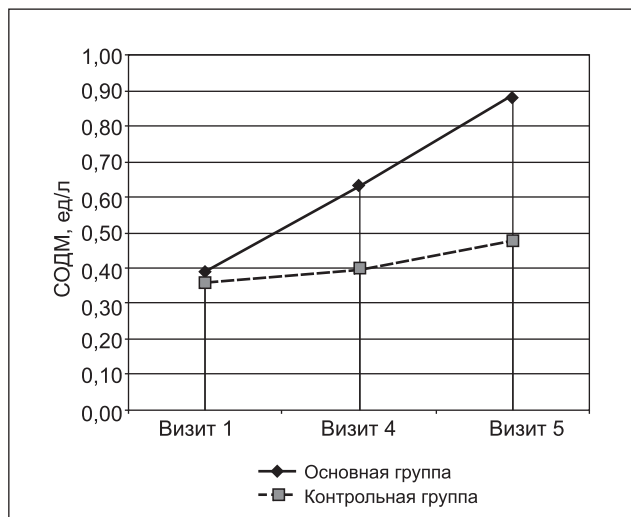


Рисунок 9. Динаміка середніх значень СОДМ в групах

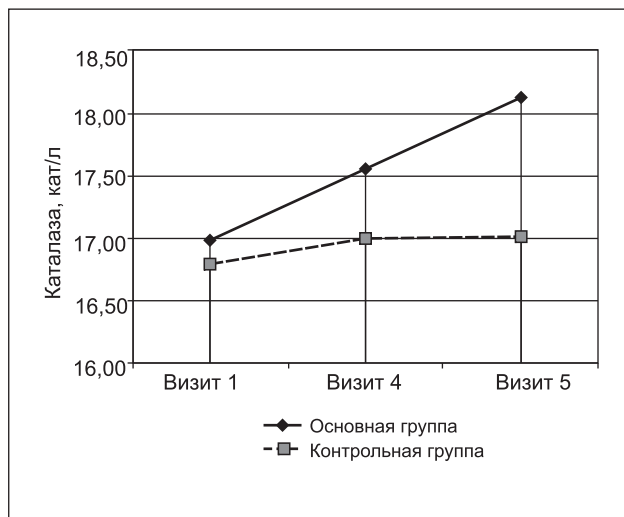


Рисунок 10. Динаміка середніх значень каталазы в групах

Таблиця 3. Результати оцінки загальної переносимості препарату Тіоцетам

Переносимість	n	%
Хороша	36	90
Удовлетворительная	4	10
Неудовлетворительная	0	0

значимо більшого количества пациентов, чем в контрольной группе: в 40,0 и 2,5 % случаев соответственно ($p < 0,001$). Между основной и контрольной группой на 4-м и 5-м визитах были обнаружены статистически значимые различия по представленности лиц с нормальными значениями каталазы. Так, доля пациентов, у которых содержание каталазы достигло нормы, составила: на 4-м визите в основной группе 72,5 %, в контрольной — 32,5 % ($p < 0,001$); на 5-м визите — 90,0 % в основной группе и 37,5 % — в контрольной ($p < 0,001$). Таким образом, отмечаемое на 4-м и 5-м визитах относительное снижение значений МДА и ДК, как и увеличение значений СОДМ и каталазы по сравнению с 1-м визитом, в основной группе было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе, что свидетельствует о большей эффективности терапии с применением препарата Тіоцетам.

Безопасность препарата Тіоцетам оценивалась в данном исследовании на основании жалоб пациента и лабораторных исследований. В процессе лечения у 4 пациентов (10 %) в основной группе развились побочные реакции/побочные явления (ПР/ПЯ) в виде сухости во рту, диареи, легкой головной боли, тошноты, инсомнии, тревожности. Данные ПР/ПЯ были несерьезными, легкой и средней степени тяжести, не требовали отмены применяемого препарата. Основываясь на данных анализа крови, мочи, печеночных проб, можно констатировать, что существенного негативного влияния

проведенного лечения на показатели биохимического анализа крови в процессе лечения выявлено не было, что свидетельствует о хорошей переносимости исследуемого препарата. Согласно протоколу исследования была оценена общая переносимость препарата. Согласно результатам оценки переносимость препарата Тіоцетам в 90 % случаев была хорошей, в 10 % случаев — удовлетворительной (табл. 3).

Выводы

1. Лечение препаратами Тіоцетам и Тіоцетам форте в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта на фоне лакунарных инфарктов позволяет достоверно ускорить восстановление нарушенных неврологических функций, в том числе устранить очаговую неврологическую симптоматику, повысить показатели повседневной жизненной активности, улучшить состояние когнитивных функций и снизить выраженность депрессии.
2. Применение препарата Тіоцетам в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта является безопасным.
3. Терапия препаратом Тіоцетам может быть рекомендована для более полного и быстрого функционального восстановления больных в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Список литературы

1. Мищенко Т.С. Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта / Т.С. Мищенко // Украинский медицинский журнал. — 2001. — № 5 (25). — С. 9-17.
2. Беленичев И.Ф. Отчет о НИР «Исследование нейропротективной и ноотропной активности препарата Тіоцетам в условиях моделирования фетоплацентарной недостаточности» / И.Ф. Беленичев. — Запорожье, 2009. — 44 с.
3. Волошин П.В. К вопросу о классификации сосудистых заболеваний головного мозга / П.В. Волошин, Т.С. Мищенко // Украинский вестник психоневрологии. — 2002. — Т. 10, № 2 (31). — С. 12-17.

4. Максудов Г.А. Дисциркуляторная энцефалопатия (сосудистые заболевания нервной системы) / Г.А. Максудов. — М., 1975. — С. 501-512.

5. Беленичев И.Ф. Отчет о НИР «Исследование безвредности и специфического действия таблеток Тиоцетам с измененным составом оболочки» / И.Ф. Беленичев. — Запорожье, 2004. — 21 с.

6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet*. — 2003. — V. 362. — P. 1527-1535.

7. Волошин Н.А. Отчет о исследовании ноотропного и церебропротекторного действия, фармакокинетики и биодоступности комбинированного препарата Ноотрил / Н.А. Волошин. — Запорожье, 2001. — 46 с.

8. Мазур И.А. Отчет о исследовании церебропротекторного и ноотропного действия препарата Ноотрил, раствор для инъекций / И.А. Мазур. — Запорожье, 2003. — 89 с.

9. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения / И.В. Дамулин // *Consilium Medicum*. — 2004. — № 2. — С. 138-141.

Получено 02.10.15 ■

Міщенко Т.С., Міщенко В.М., Здесенко І.В., Нікішкова І.М.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ПІСЛЯІНСУЛЬТНИХ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

Резюме. Статтю присвячено дослідженню короткострокової динаміки неврологічного та когнітивного статусу в пацієнтів із гострими порушеннями мозкового кровообігу. Було показано, що лікування препаратами Тиоцетам та Тиоцетам форте у гострому та ранньому відновлювальному періодах ішемічного інсульту на тлі лакунарних інфарктів дозволяє вірогідно прискорити відновлення порушених неврологічних функцій, у тому числі усунути вогнищеву неврологічну симптоматику, підвищити показники щоденної життєвої активності, поліпшити стан когнітивних функцій та знизити вираженість депресії. Застосування препарату Тиоцетам у гострому та ранньому відновлювальному періодах ішемічного інсульту є безпечним та може бути рекомендованим при лікуванні гострих порушень мозкового кровообігу для більш повного та швидкого функціонального відновлення хворих.

Ключові слова: когнітивні порушення, ішемічний інсульт, терапія, функціональне відновлення, Тиоцетам.

Mishchenko T.S., Mishchenko V.M., Zdesenko I.V., Nikishkova I.M.

State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

CLINICAL ASPECTS OF POST-STROKE COGNITIVE IMPAIRMENT

Summary. The article investigates the short-term dynamics of changes in neurological and cognitive status of patients with acute cerebrovascular diseases. It is shown that treatment with Thiocetam and Thiocetam forte in the acute and early recovery period of ischemic stroke on the background of lacunar infarctions can reliably accelerate the restoration of disturbed neurological functions, in particular to remove focal neurological symptoms, to increase the performance of daily life activities, to improve cognitive functions and to reduce the severity of depression. The use of Thiocetam in the acute and early recovery period of ischemic stroke is safe and can be recommended for the treatment of acute cerebrovascular diseases for a more complete and rapid functional recovery of patients.

Key words: cognitive impairment, ischemic stroke, therapy, functional recovery, Thiocetam.