
Козелкин А.А., Новикова Л.В., Дронова А.А.
Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Kozyolkin O., Novikova L., Dronova A.
Zaporizhzhya State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Эффективность комплексной терапии с дифференцированным применением препаратов Нейромидин® и Когнифен® у пациентов в остром и восстановительном периодах мозгового ишемического полушарного инсульта*

Effectiveness of the Combined Therapy with Differentiated Use of Neuromidine and Cognifen in Patients with Cerebral Ischemic Hemispheric Stroke in Acute and Recovery Periods of Disease

Резюме

Введение. Коррекция постинсультных неврологических, когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов на разных этапах мозгового ишемического инсульта представляет актуальную задачу современной ангионеврологии.

Цель. Оптимизация лечебных мероприятий в остром и восстановительном периодах мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ) путем применения в комплексной терапии препаратов Нейромидин® и Когнифен®.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 242 пациента в остром и восстановительном периодах МИПИ. Основную подгруппу наблюдения составили пациенты, которые в комплексной терапии принимали препараты Нейромидин® и Когнифен®, а контрольную – пациенты, получавшие аналогичную терапию без этих препаратов. До и после лечения всем пациентам проводилось клинично-нейропсихологическое тестирование с использованием шкал National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), методики «Память на числа» и опросника (PHQ-9). Оценка степени инвалидизации проводилась по модифицированной шкале Рэнкина (mRS).

Результаты и обсуждение. У пациентов основной подгруппы на 21-е сутки острого периода МИПИ, а также через 20 дней терапии в раннем восстановительном периоде МИПИ наблюдалась статистически значимая разница медианы суммарного балла по шкалам NIHSS и mRS, что свидетельствовало о менее выраженном неврологическом дефиците и меньшем уровне

* На правах рекламы.

инвалидизации пациентов, принимавших Нейромидин®. На фоне терапии препаратом Когнифен® отмечена достоверная редукция когнитивного дефицита и улучшение психоэмоционального профиля.

Заключение. Проведенное нами исследование подтвердило эффективность препаратов Нейромидин® и Когнифен® в комплексной терапии пациентов в остром и восстановительном периодах МИПИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, острый период, восстановительный период, неврологический дефицит, когнитивные нарушения.

Abstract

Introduction. Correction of post-stroke neurological, cognitive and psycho-emotional disorders in patients at different stages of cerebral ischemic stroke is an important task of modern angioneurology.

Purpose. The aim of the work is to optimize therapeutic measures in the acute and recovery periods of cerebral ischemic hemispheric stroke (CIHS) using Neuromidin® and Cognifen® in the complex therapy.

Methods. Under our supervision, there were 242 patients in the acute and recovery periods of MIPI. The main group of follow-up consisted of patients, who received Neuromidin® and Cognifen® in combination therapy, and the control group received similar therapy without these drugs. Before and after treatment, all patients underwent clinical neuropsychological testing using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scales, Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), "Memory on numbers", and questionnaire (PHQ-9). The assessment of the degree of disability was carried out on the modified Rankin scale (mRS).

Results and discussion. In patients of the main group on the day 21 of the acute period of MIPI as well as after 20 days of therapy in the early recovery period of MIPI, there was a statistically significant difference in the median of the total score on the NIHSS scale and mRS, indicating a less pronounced neurological deficit and a lower level of disability in patients taking Neuromidin®. On the background of therapy with the drug Cognifen®, a significant reduction of cognitive deficit and improvement of the psycho-emotional profile was noted.

Conclusion. Our research confirmed the effectiveness of Neuromidine® and Cognifen® in the complex therapy of patients in the acute and recovery periods of the MIPI.

Keywords: ischemic stroke, acute period, recovery period, neurological deficit, cognitive disorders.

■ ВВЕДЕНИЕ

Среди наиболее актуальных проблем современной неврологии мозговые инсульты (МИ) занимают лидирующее положение в связи с их значительной распространенностью, высокой смертностью и значительной степенью инвалидизации населения в экономически развитых странах, а также большими финансовыми затратами на лечение и реабилитацию. Инсульт ежегодно поражает в мире около 20 млн человек, из них умирает 4,7 млн человек, при этом три четверти – жители экономически развитых стран [1–4]. Согласно официальной статистике МЗ Украины, мозговые инсульты были зарегистрированы у 96 319 жителей страны, что на 100 тыс. населения составляет 274,0. Из них 33% – это люди трудоспособного возраста. При этом за последние 10 лет

заболеваемость МИ в Украине существенно не изменилась и находилась в пределах 299,0–260,0 случаев на 100 тыс. населения [3].

Учитывая социально-экономическую значимость данной патологии, приоритетным направлением современной медицины является терапия мозгового ишемического инсульта и его последствий. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен широкий спектр препаратов для коррекции постинсультных нарушений, среди которых наиболее эффективным в остром и восстановительном периодах мозгового инсульта рассматривают препарат Нейромидин®, производство «Олайнфарм», Латвия. Действующим веществом препарата Нейромидин® является ипидакрин гидрохлорид, относящийся к антихолинэстеразным средствам [3–7].

Известно, что в основе спектра фармакологической активности Нейромидина® лежит комбинация двух молекулярных эффектов – блокады калиевой проницаемости мембраны и ингибирования холинэстеразы. Препарат восстанавливает и стимулирует нервно-мышечную передачу, способствует проведению импульсов в периферической нервной системе, а также увеличивает сократительную активность мышц, оказывая прямое воздействие на миофибриллы (чем не обладают классические антихолинэстеразные препараты) [7–9, 12].

Нейромидин®, в отличие от других антихолинэстеразных препаратов, имеет способность проникать через гематоэнцефалический барьер, при этом он стимулирует проведение нервного импульса не только в нервно-мышечном синапсе, но и в ЦНС, что объясняет положительное влияние этого препарата на мнестические процессы. Результаты ряда клинических исследований показали положительное влияние его на когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменциях [10–14].

На основании ряда экспериментальных исследований доказана возможность Нейромидина® влиять на уровень в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF), который служит маркером нейропластичности. Во взрослом организме BDNF играет нейропротективную роль и, следовательно, может быть маркером терапевтической эффективности при лечении пациентов. Поэтому включение антихолинэстеразных препаратов в схему реабилитации позволяет за счет дополнительной активации нейропластичности значительно ускорить и сделать более эффективным процесс восстановления [15, 16]. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения, возникающие как результат перенесенного инсульта, приводят к социальной, профессиональной и бытовой дезадаптации пациентов, а также оказывают отрицательное влияние на реабилитационный процесс, усиливают инвалидизацию и значительно ухудшают качество жизни пациентов. В системе нейромедиаторных нарушений, обусловленных инсультом, значительная роль принадлежит глутамату – возбуждающему медиатору в синапсах ЦНС и тормозным нейротрансмиттерам – ГАМК и глицину. Особое место в фармакологической коррекции нарушений нейрометаболизма мозга у пациентов с инсультом занимают ноотропные препараты, производные ГАМК. Одним из наиболее эффективных ноотропных препаратов является комбинированный препарат Когнифен®, производство «Олайнфарм», Латвия, в состав которого входит 5 мг ипидакрин и 300 мг фенибута.

Преимущество данного препарата заключается в многонаправленности действия основных веществ. Так, помимо вышеуказанного спектра активности ипидакрина фенибут позитивно влияет на функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и увеличения объемной и линейной скорости мозгового кровотока, уменьшения сопротивления мозговых сосудов. Препарат улучшает микроциркуляцию, оказывает транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действия. Способствует снижению или исчезновению чувства тревоги, напряженности, беспокойства и страха, нормализует, повышает умственную работоспособность и мотивационную деятельность [17, 18]. Объединение фенибута и ипидакрина в одном препарате обуславливает повышение когнитивных функций мозга за счет влияния на ГАМК-ергическую, холинергическую и дофаминергическую системы мозга, что дает возможность максимально полного и одновременно точечного воздействия на процессы патогенеза когнитивных расстройств различной природы – направленное влияние на все звенья возникающего нейромедиаторного дисбаланса [19].

Учитывая широкий спектр фармакологической активности данных препаратов, а также их безопасность и переносимость, особый интерес представляет изучение эффективности Нейромидина® и Когнифена® на разных этапах лечения пациентов с мозговыми инсультами.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация лечебных мероприятий в остром и восстановительном периодах мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ) путем применения в комплексной терапии препаратов Нейромидин® и Когнифен®.

■ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить структуру и динамику неврологического дефицита у пациентов в остром и восстановительном периодах МИПИ.
2. Провести сравнительный анализ эффективности применения препарата Нейромидин® и его влияния на динамику неврологического дефицита и на уровень инвалидизации пациентов на разных этапах МИПИ.
3. Изучить влияние препарата Когнифен® на когнитивный и психоэмоциональный статус у пациентов с МИПИ в позднем восстановительном периоде на основании комплексного клинико-неврологического и нейропсихологического исследований.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено открытое сравнительное, проспективное, узконаправленное рандомизированное исследование 242 пациентов в остром и восстановительном периодах МИПИ, проходивших лечение в клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета на базе ангионеврологического центра 6-й городской клинической больницы.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 50 до 70 лет, клинико-компьютерно-томографическое подтверждение

ишемического полушарного инсульта, подписанное информированное письменное согласие на участие пациента в исследовании. Критерии исключения: наличие афатических расстройств, нарушений зрения (гемианопсии, метаморфопсии), сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, неконтролируемая артериальная гипертензия, анамнестические данные о черепно-мозговых травмах, злоупотреблении алкоголем, перенесенных ранее цереброваскулярных событий (ТИА, инсульт). При рандомизации, а также после терапии всем пациентам было проведено детализированное, динамическое изучение когнитивного и неврологического статуса. Уровень неврологического дефицита оценивался с помощью шкалы инсульта NIHSS в остром периоде мозгового инсульта на 5-й и 21-й дни заболевания, в раннем восстановительном периоде – на 1-й и 20-й дни терапии, в позднем восстановительном периоде – на 1-й и 30-й дни терапии. Клинико-социальный исход острого периода, раннего и позднего восстановительного периодов МИПИ определялся по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale – mRS) на 21-е сутки острого периода МИПИ и в последний день терапии в раннем и позднем восстановительном периодах МИПИ. Нейропсихологическое обследование проводилось на 1-й и 30-й дни терапии в позднем восстановительном периоде МИПИ с использованием следующих шкал: MMSE, MoCA, FAB, методика «Память на числа». С целью диагностики наличия и тяжести депрессии, тревожных, соматоформных и соматизированных расстройств применялся опросник (PHQ-9).

С соблюдением условий рандомизации, включающих корректную выборку пациентов по критериям включения и исключения, а также по возрасту, полу, степени выраженности неврологического и когнитивного дефицита, было проведено распределение 242 пациентов с МИПИ в остром, раннем и позднем восстановительном периодах заболевания на три группы наблюдения (первая, вторая и третья соответственно). В зависимости от применяемой терапии каждая группа была разделена на основную и контрольную подгруппы. Пациенты контрольной подгруппы принимали базисную терапию (по показаниям назначались антиагреганты, антикоагулянты, гипотензивные препараты, гиполипидемические, гипогликемические препараты и др.), а также физиотерапию, рефлексотерапию, ЛФК, массаж, логопедическую коррекцию и прочее, а пациенты основной подгруппы – дополнительно к базисной терапии и реабилитационной терапии получали препараты Нейромидин® и Когнифен® в зависимости от периода МИПИ.

Первую группу составили 108 пациентов в остром периоде МИПИ, из них в основную подгруппу вошли 78 пациентов (56 мужчин и 52 женщины, медиана среднего возраста 63 (55; 68) года), в контрольную – 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин, медиана среднего возраста 63 (56; 67) года). Пациенты основной подгруппы получали базисную терапию и дополнительно с 5-х суток заболевания – препарат Нейромидин® в дозировке 15 мг внутримышечно два раза в день в течение 16 дней. Пациенты контрольной подгруппы получали только базисную терапию. Вторую группу составили 74 пациента в раннем восстановительном периоде МИПИ, из которых 42 пациента (20 мужчин и 22 женщины, средний возраст 62 (57; 65) года) вошли в основную подгруппу

и 32 пациента – в контрольную подгруппу (18 мужчин и 14 женщин, медиана среднего возраста 64 (58; 68) года). Пациенты основной подгруппы получали базисную реабилитационную терапию и препарат Нейромидин® по одной таблетке 20 мг два раза в день перорально в течение 20 дней. Пациенты контрольной подгруппы получали только базисную терапию. Третья группа включала 60 пациентов с МИПИ в позднем восстановительном периоде, при этом основную подгруппу составили 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин, медиана возраста 62 (54; 69) года), получающие дополнительно к базисной реабилитационной терапии препарат Когнифен® по 1 капсуле 3 раза в день перорально в течение 30 дней, а контрольную – 30 пациентов (13 мужчин и 17 женщин, медиана возраста 63 (56; 66) года), которые получали только базисную реабилитационную терапию.

При проведении лечения пациентов мы придерживались следующих принципов:

- 1) патогенетическая обоснованность;
- 2) комплексность терапии;
- 3) этапность и преемственность лечебных мероприятий в остром, раннем и позднем восстановительном периоде МИПИ;
- 4) индивидуальный подход в зависимости от степени тяжести пациентов и наличия у них коморбидных состояний.

Полученные данные обрабатывались с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft, США, лицензионный номер AXXR712D833214FAN5). Анализ распределения показателей выполняли по критерию Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Данные описательной статистики приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнение исследуемых параметров между группами проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни, а внутригрупповая динамика оценивалась с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимым принимали значение критерия $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании клинико-неврологического осмотра установлено, что пациенты острого периода МИПИ на 5-е сутки имели среднюю степень тяжести инсульта, при этом значение медианы суммарного балла по NIHSS у пациентов основной подгруппы составило 10 (8; 12), а у пациентов контрольной подгруппы – 9,5 (8; 12) без статистически значимой межгрупповой разницы. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

На фоне проводимой терапии к 21-м суткам заболевания межгрупповая разница медианы среднего суммарного балла по NIHSS составила 60% (5 (4; 7) против 8 (5; 10), $p < 0,05$), что определяло легкую степень тяжести инсульта у пациентов основной подгруппы и среднюю степень – у пациентов контрольной подгруппы, при этом у пациентов основной подгруппы наблюдения в случае правополушарного инсульта определена наименьшая степень неврологического дефицита. Внутригрупповой анализ динамики медианы суммарного балла по NIHSS определил наличие достоверной разницы с показателями пациентов на 5-е сутки МИПИ в двух группах наблюдения, при этом у пациентов основной подгруппы, которая получала Нейромидин®, медиана балла

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с МИПИ в остром периоде заболевания до и после лечения

Параметры	Основная подгруппа			Контрольная подгруппа		
	Левое пораженное полушарие (n=37)	Правое пораженное полушарие (n=41)	Всего (n=78)	Левое пораженное полушарие (n=20)	Правое пораженное полушарие (n=10)	Всего (n=30)
Мужчины, n	19	21	40	12	4	16
Женщины, n	18	20	38	8	6	14
АТ, n	20	23	43	11	9	20
КЭ, n	17	18	35	4	6	10
Возраст, Me (Q1; Q3)	62 (56; 68)	65 (54; 70)	63 (55; 70)	64 (55; 69)	61 (59; 65)	63 (56; 67)
NIHSS 5-е сутки, Me (Q1; Q3)	9 (8; 12)	10 (9; 12)	10 (8; 12)	8 (7; 11)	10 (9; 13)	9,5 (8; 12)
NIHSS 21-е сутки, Me (Q1; Q3)	6 (4; 8)*##	5 (4; 7)**##	5 (4; 7)*##	7 (5; 10)#	8 (6; 12)#	8 (5; 10)#

Примечания:

* достоверность различий с параметрами пациентов контрольной подгруппы по критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$;

** достоверность различий с параметрами пациентов контрольной подгруппы по критерию Манна – Уитни, $p < 0,001$;

достоверность различий с параметрами пациентов на 5-е сутки по критерию Вилкоксона, $p < 0,05$;

достоверность различий с параметрами пациентов на 5-е сутки по критерию Вилкоксона, $p < 0,001$.

по NIHSS к 21-м суткам МИПИ уменьшилась на 50% (10 (8; 12) против 5 (4; 7), $p < 0,001$), а у пациентов контрольной подгруппы – на 15,6% (9,5 (8; 12) против 8 (5; 10), $p < 0,05$).

У пациентов в раннем восстановительном периоде МИПИ на основании результатов сравнительного клинко-неврологического исследования отмечено, что в начале терапии основная и контрольная подгруппы пациентов не отличались по степени неврологического дефицита, уровень которого соответствовал средней степени тяжести инсульта (медиана суммарного балла по NIHSS 8 (6; 11) и 8 (7; 12) соответственно). В табл. 2 представлена клиническая характеристика пациентов с МИПИ в раннем восстановительном периоде заболевания.

Анализируя данные табл. 2, видно, что у исследуемых пациентов через 20 дней лечения установлено снижение степени выраженности неврологического дефицита, при этом внутригрупповая разница медианы суммарного балла по NIHSS у пациентов основной подгруппы, которая дополнительно принимала Нейромидин®, составила 50,0% (8 (6; 11) против 4 (3; 8), $p < 0,001$), а у пациентов группы контроля – 25% (8 (7; 12) против 6 (5; 9), $p < 0,05$). При сравнении уровня неврологического дефицита у пациентов основной и контрольной подгруппы на 20-е сутки терапии установлена достоверно межгрупповая разница медианы суммарного балла по NIHSS, которая составила 33,3% (4 (3; 8) против 6 (5; 9), $p < 0,001$).

Пациентам в позднем восстановительном периоде МИПИ было проведено комплексное клинко-неврологическое и нейропсихологическое обследование. Результаты динамического клинко-неврологического и нейропсихологического тестирования исследуемых пациентов в позднем восстановительном периоде МИПИ приведены в табл. 3.

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов с МИПИ в раннем восстановительном периоде заболевания до и после лечения

Параметры	Основная подгруппа			Контрольная подгруппа		
	Левое пораженное полушарие (n=22)	Правое пораженное полушарие (n=20)	Всего (n=42)	Левое пораженное полушарие (n=20)	Правое пораженное полушарие (n=12)	Всего (n=32)
Мужчины, n	12	8	20	12	6	18
Женщины, n	10	12	22	8	6	14
АТ, n	12	15	27	11	9	20
КЭ, n	10	5	15	6	6	12
Возраст, Me (Q1; Q3)	65 (58; 68)	60 (56; 65)	62 (57; 65)	64 (59; 67)	65 (54; 68)	64 (58; 68)
NIHSS 1-е сутки	8 (7; 12)	7 (6; 11)	8 (6; 11)	8 (8; 11)	7 (6; 13)	8 (7; 12)
NIHSS 20-е сутки	5 (4; 9)##	4 (3; 6)*##	4 (3; 8)**##	7 (5; 9)	6 (5; 10)	6 (5; 9)#

Примечания:

* достоверность различий с параметрами пациентов контрольной подгруппы по критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$;

** достоверность различий с параметрами пациентов контрольной подгруппы по критерию Манна – Уитни, $p < 0,001$;

достоверность различий с параметрами пациентов на 1-е сутки по критерию Вилкоксона, $p < 0,05$;

достоверность различий с параметрами пациентов на 1-е сутки по критерию Вилкоксона, $p < 0,001$.

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 3, на 1-е и на 30-е сутки реабилитационной терапии у исследуемых пациентов наблюдалась легкая степень тяжести неврологического дефицита без статистически значимой межгрупповой разницы суммарного балла шкалы NIHSS. У пациентов на фоне 30-дневной терапии определена положительная динамика в виде регресса неврологического дефицита, при этом у пациентов основной подгруппы, принимающей дополнительно препарат Когнифен®, медиана суммарного балла по NIHSS уменьшилась на 25,0% (3 (2; 4) против 4 (4; 5), $p < 0,05$), а у пациентов группы контроля – на 14,3% (3,5 (3; 4) против 4 (3; 5), $p < 0,05$).

На основании результатов нейропсихологического тестирования по шкалам MMSE, MoCA, FAB и методике «Память на числа» определено наличие легких когнитивных нарушений и умеренной лобной дисфункции у всех пациентов. Так, у пациентов основной подгруппы наблюдения медиана суммарного балла по шкале MMSE составила 23 (19; 25), по шкале MoCA – 22 (18; 24), по шкале FAB – 13 (12; 15), а по методике «Память на числа» – 4,5 (3; 6), а у пациентов контрольной подгруппы – 24 (20; 25), 23 (18; 24), 12 (11; 14) и 4,5 (3; 5) соответственно, при этом статистически значимой межгрупповой разницы медиан суммарных баллов указанных шкал в начале реабилитационной терапии у пациентов двух групп наблюдения не определялось.

При сравнении результатов нейропсихологического тестирования на 30-е сутки терапии установлено, что у пациентов основной подгруппы наблюдения медиана суммарного балла по шкалам MMSE, MoCA, FAB и методике «Память на числа» на 9,3% (27 (20; 28) против 24,5 (21; 26), $p < 0,05$), 7,7% (26 (22; 27) против 24 (19; 26), $p < 0,05$), 12,5% (16 (14; 16,5)

Таблица 3
Клиническая характеристика пациентов с ишемическим полушарным инсультом в позднем восстановительном периоде заболевания до и после лечения

Параметры	Основная подгруппа			Контрольная подгруппа		
	Левое полушарие (n=13)	Правое полушарие (n=17)	Всего (n=30)	Левое полушарие (n=12)	Правое полушарие (n=18)	Всего (n=30)
Мужчины, n	7	7	14	7	10	17
Женщины, n	6	10	16	5	8	13
Возраст, Me (Q1; Q3)	60 (52; 68)	63 (54; 69)	62 (54; 69)	63 (56; 67)	62 (56; 66)	63 (56; 66)
NIHSS, 1-е сутки	4 (4; 5)	3,5 (3; 4)	4 (4; 5)	3,5 (3; 4)	4 (3; 5)	4 (3; 5)
NIHSS, 30-е сутки	3 (4; 5)	3 (3; 4)	3 (2; 4)#	3 (2; 4)	3 (3; 4)#	3,5 (3; 4)
MMSE, 1-е сутки	23 (19; 25)	24 (18; 26)	23 (19; 25)	24 (20; 25)	23 (19; 26)	24 (20; 25)
MMSE, 30-е сутки	24 (20; 26)#	26 (21; 28)#	27 (20; 28)*##	25 (19; 24)	24 (20; 26)#	25 (21; 26)#
MoCa, 1-е сутки	23 (18; 23)	22,5 (18; 24)	22 (18; 24)	23 (19; 24)	22 (19; 23)	23 (18; 24)
MoCa, 30-е сутки	26 (23; 27)***##	25 (21; 25)*##	26 (22; 27)*##	24,5 (20; 26)#	23 (19; 25)	24,5 (19; 26)#
FAB, 1-е сутки	12 (11; 15)	13 (12; 15)	13 (12; 14)	12 (11; 13)	13 (12; 14)	12 (11; 14)
FAB, 30-е сутки	14,5 (13; 15,5)*#	16 (14; 17)#	16 (14; 16,5)*##	13,5 (12; 15)#	14,5 (13; 15)#	14 (12; 15)#
Память на числа, 1-е сутки	4,5 (3; 6)	5 (4; 7)	4,5 (3; 6)	4 (3; 6)	5 (4; 6)	4,5 (3; 5)
Память на числа, 30-е сутки	6 (5; 7)*##	7 (5; 8)*#	7 (5; 8)**##	4,5 (5; 6)#	5 (5; 7)	5 (5; 6)#
PHQ-9, 1-е сутки	7,5 (4; 8)	7 (6; 9)	7,5 (5; 9)	7 (4; 8)	8 (6; 9)	7 (5; 8)
PHQ-9, 30-е сутки	4 (3; 4)*#	4 (3; 5)*#	4 (3; 4)*#	6 (3; 6)#	6 (4; 7)#	6 (3; 7)#

Примечания:

* достоверность различий с параметрами пациентов контрольной подгруппы по критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$;

** достоверность различий с параметрами пациентов контрольной подгруппы по критерию Манна – Уитни, $p < 0,001$;

достоверность различий с параметрами пациентов на 1-е сутки по критерию Вилкоксона, $p < 0,05$;

достоверность различий с параметрами пациентов на 1-е сутки по критерию Вилкоксона, $p < 0,001$.

против 14 (12; 15) $p < 0,001$ и 28,3% (7 (5; 8) против 5 (5; 6), $p < 0,001$) соответственно превышал аналогичный показатель у пациентов контрольной подгруппы. На фоне проводимой терапии отмечался регресс когнитивного дефицита у всех пациентов, при этом медиана суммарного балла по шкалам MMSE, MoCA, FAB и методике «Память на числа» у пациентов основной подгруппы увеличилась на 17,4% (23 (19; 25) против 27 (20; 28), $p < 0,05$), 18,2% (22 (18; 24) против 22 (18; 24), $p < 0,001$), 23,1% (13 (12; 14) против 16 (14; 16,5), $p < 0,001$) и 55,5% (4,5 (3; 6) против 7 (5; 8), $p < 0,001$), а у пациентов группы контроля – на 4,2% (24 (20; 25) против 25 (21; 26), $p < 0,05$), 6,5% (23 (18; 24) против 24,5 (19; 26), $p < 0,05$), 16,7%

(12 (11; 14) против 14 (12; 15), $p < 0,05$) и 11,1% (4,5 (3; 5) против 5 (5; 6), $p < 0,05$) соответственно. Таким образом, на фоне терапии препаратом Когнифен® у пациентов основной подгруппы наблюдения результаты нейропсихологического тестирования соответствовали норме, а у пациентов контрольной подгруппы наблюдения определялись преддементные когнитивные нарушения и умеренная лобная дисфункция.

В структуре психоэмоциональных нарушений у пациентов в восстановительном периоде МИПИ доминировали снижение заинтересованности, настроения, нарушение сна и внимания, определялись нарушения активности и речи, а также чувство усталости (табл. 4).

На основе статистического анализа показателей опросника PHQ-9 было установлено, что в группе пациентов, принимающих в комплексной терапии препарат Когнифен®, значительно улучшился психоэмоциональный фон по следующим доменам: «заинтересованность», «настроение», «сон», «внимание», а у пациентов контрольной подгруппы – «настроение» и «внимание». В основной группе наиболее стабильными нарушениями были «усталость» и «активность и речь», а в группе контроля – преобладала дисфункция по доменам «внимание», «настроение», «усталость» и «суицидальные мысли». На основании статистического анализа установлено, что пациенты, принимающие в комплексной терапии препарат Когнифен®, имели более выраженную положительную динамику регресса психоэмоциональных расстройств, что проявлялось достоверной межгрупповой разницей медиан суммарного балла по опроснику PHQ-9 на 30-е сутки терапии (4 (3;4) против 6 (3;7), $p < 0,05$).

Уровень инвалидизации пациентов определялся при помощи шкалы mRS на 21-й день острого периода МИПИ и через 20 дней терапии в раннем восстановительном периоде МИПИ, а также на 30-й день терапии в позднем восстановительном периоде МИПИ. Результаты тестирования отображены в табл. 5.

Статистический анализ результатов тестирования показал наличие достоверной межгрупповой разницы медианы балла по mRS

Таблица 4

Структура психоэмоционального профиля и динамика доменных нарушений (опросник PHQ-9) у пациентов с МИПИ в позднем восстановительном периоде заболевания

Дисфункция доменов	Основная подгруппа				Контрольная подгруппа			
	1-е сутки		30-е сутки		1-е сутки		30-е сутки	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Заинтересованность	25	83,3	14	46,7	22	73,3	17	56,7
Настроение	24	80,0	13	43,3	26	86,7	17	56,7
Сон	23	76,7	10	33,3	20	66,7	12	40,0
Усталость	20	66,7	15	50,0	21	70,0	17	56,7
Аппетит	15	50,0	10	33,3	17	56,7	14	46,7
Негативные мысли	19	63,3	13	43,3	20	66,7	18	60,0
Внимание	23	76,7	10	33,3	21	70,0	16	53,3
Активность и речь	20	66,7	16	53,3	19	63,3	15	50,0
Суицидальные мысли	4	13,3	1	3,3	3	10,0	2	6,7

Таблица 5

Уровень инвалидизации пациентов по шкале mRS в остром, раннем восстановительном и позднем восстановительном периодах МИПИ после проведенной терапии

Группа наблюдения	Острый период МИПИ	Ранний восстановительный период МИПИ	Поздний восстановительный период МИПИ
Основная	2 (2; 3)	1 (1; 2)	1 (0; 1)
Контрольная	3 (3; 3)*	2 (1; 3)*	1 (1; 2)

Примечание: * достоверность различий с параметрами пациентов контрольной подгруппы по критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

у пациентов в остром периоде МИПИ (2 (2; 3) против 3 (3; 3), $p < 0,05$) и в раннем восстановительном периоде МИПИ (1 (1; 2) против 2 (1; 3), $p < 0,05$). Межгрупповая разница показателей медианы балла по mRS у пациентов в позднем восстановительном периоде не имела достоверного значения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами комплексное клинично-неврологическое и нейропсихологическое исследование эффективности препарата Нейромидин® и Когнифен® в разных периодах мозгового ишемического инсульта позволило сделать ряд выводов:

1. Комплексная терапия с использованием препарата Нейромидин® способствовала достоверному регрессу неврологического дефицита, что подтверждалось статистически значимой разницей медианы суммарного балла по NIHSS на 21-е сутки острого периода МИПИ (5 (4; 7) против 8 (5; 10), $p < 0,05$) и на 20-е сутки терапии в раннем восстановительном периоде МИПИ (4 (3; 8) против 6 (5; 9), $p < 0,001$).
2. В группе пациентов, принимающих препарат Когнифен® в комплексной терапии постинсультных когнитивных нарушений, отмечалась более выраженная положительная динамика регресса когнитивного дефицита, при этом медиана суммарного балла по шкалам MMSE, MoCA, FAB и методике «Память на числа» на 9,3% (27 (20; 28) против 24,5 (21; 26), $p < 0,05$), 7,7% (26 (22; 27) против 24 (19; 26), $p < 0,05$), 12,5% (16 (14; 16,5) против 14 (12; 15), $p < 0,001$) и 28,3% (7 (5; 8) против 5 (5; 6), $p < 0,001$) соответственно превышала аналогичный показатель у пациентов контрольной подгруппы.
3. Установлено, что прием препарата Когнифен® в комплексной терапии пациентов с МИПИ в позднем восстановительном периоде способствовал положительной динамике психоэмоциональных нарушений и улучшению внимания, настроения, сна и повышению заинтересованности, что подтверждалось достоверной межгрупповой разницей суммарного балла по опроснику PHQ-9 (4 (3; 4) против 6 (3; 7), $p < 0,05$).
4. Использование в комплексной терапии пациентов с МИПИ препаратов Нейромидин® и Когнифен® способствовало повышению эффективности реабилитации и достоверному уменьшению уровня инвалидизации пациентов.

Проведенное исследование позволило нам разработать схему дифференцированного приема препаратов Нейромидин® и Когнифен® у

пациентов с МИПИ. В остром периоде Нейромидин® целесообразно применять с 5–7-го дня инсульта в инъекциях по 1,0 мл (15 мг) 2 раза в день на протяжении 10–12 дней; в раннем восстановительном периоде (после 21-х суток и до 6 месяцев) – по 1 таблетке (20 мг) 2 раза в день в течение 15–20 дней, а затем перейти на Когнифен® по 1 капсуле 3 раза в день в течение одного месяца. В позднем восстановительном периоде (от 6 до 12 месяцев после инсульта) рекомендуется повторить прием препаратов Нейромидин® и Когнифен® по той же схеме, что и в раннем восстановительном периоде, 2–3 курса в течение первого года после инсульта.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают мультимодальное действие препаратов Нейромидин® и Когнифен® на центральную нервную систему, а также их значительный фармакотерапевтический потенциал, который способствовал достоверному регрессу неврологического дефицита, мнестико-интеллектуальных, астенических, депрессивных, тревожных, соматоформных и соматизированных расстройств, что позволяет рекомендовать их для использования в комплексной терапии пациентов в остром, раннем и позднем восстановительном периодах мозгового ишемического полусферного инсульта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данная работа не имеет дополнительного финансирования.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. (2016) Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurology*, vol. 15, pp. 913–924.
2. Maksimova M.Yu., Korobkova D.Z., Sineva N.A. (2013) Primenenie neyromidina pri ishemicheskom insulte [Use of Neuromidin in ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov], vol. 3, pp. 34–38.
3. Mischenko T.S. (2017) Epidemiologiya tserebrovaskulyarnykh zabolovaniy i organizatsiya pomoschi bolnyim s mozgovym insultom v Ukraine [Epidemiology of cerebrovascular diseases and organization of care for patients with cerebral stroke in Ukraine]. *Ukrainskiy vestnik psihonevrologii* [Ukrainian bulletin of psychoneurology], vol. 25, no 1, pp. 22–24.
4. Katunina E.A. (2008). Holinergicheskaya terapiya v vosstanovitelnom periode ishemicheskogo insulta [Cholinergic therapy in the recovery period of ischemic stroke]. *Klinicheskiy opyt* [Clinical experience], vol. 3, pp. 16–22.
5. Maksimova M.Yu., Mihalchenko V.N., Sineva N.A. (2013) Neyromidin v vosstanovlenii dvigatelnykh funktsiy posle ishemicheskogo insulta [Neuromidin in the restoration of motor functions after ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* [Journal of neurology and psychiatry], vol.1, pp. 20–22.
6. Mischenko T.S., Kozelkina S.A. (2014) Dinamika ochagovykh rasstroystv u bolnykh s vnutrimozgovyimi gemorragiyami podkorkovoy lokalizatsii na fone kompleksnogo lecheniya [Dynamics of focal disorders in patients with intracerebral hemorrhages of subcortical localization on the background of complex treatment]. *Ukrainskiy visnik psihonevrologii* [Ukrainian bulletin of psychoneurology], vol.14, no 2 (47), pp. 21–24.

7. Mischenko T.S., Derevetskaya V.G. (2014) Ipidakrin (ipigriks) v lechenii zabolevaniy nervnoy sistemy [Ipidacrinum (Ipigrix) in treatment of diseases of the nervous system]. *Ukrainskiy visnik psihonevrologii* [Ukrainian bulletin of psychoneurology], vol. 22, no 3 (80), pp. 29–32.
8. Kuznetsov V.V., Shulzhenko D.V., Romanyuk T.Yu., Dovgopola T.M. (2016) Kombinirovannaya neyrometabolicheskaya terapiya bolnykh, perenesshih ishemicheskoy insult [Combined neurometabolic therapy of patients, who had ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii im. B.M. Mankovskogo* [Journal of neurology named after V.M. Mankovsky], vol. 4, no 3, pp. 74–80.
9. Litovchenko T.A., Zavalnaya E.P., Tondiy O.L., Lebedinets V.V. (2013) insulta s primeneniem preparata neyromidin [of stroke using the drug Neuromidin]. *Ukrainskiy visnik psihonevrologii* [Ukrainian bulletin of psychoneurology], vol. 21, no 3 (76), pp. 27–30.
10. Morozova E.M. (2012) Vozmozhnosti korrektsii kognitivnykh narusheniy v rannem vosstanovitelnom periode ishemicheskogo insulta s primeneniem antiholinesteraznoy terapii [Possibility of correction of cognitive disorders in the early recovery period of ischemic stroke using the anticholinesterase therapy]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* [Perm medical journal], vol. 29, no 3, pp. 53–60.
11. Ponomarev V.V., Shabalina Yu.S., Brileva E.V. (2012) Dozozavisimaya effektivnost neyromidina dlya korrektsii afaziy v ostrom periode mozgovogo insulta [Dose-dependent effectiveness of Neuromidin for correction of aphasia in the acute period of cerebral stroke]. *Meditsinskie novosti* [Medical news], vol. 10, pp. 45–49.
12. Agafonov B.V., Podrezova L.A., Karavashkina E.A. (2010) Lechenie dvigatelnykh i kognitivnykh rasstroystv u bolnykh v rezidualnom periode insulta [Treatment of motor and cognitive disorders in patients in the residual period of stroke]. *Ukrainskiy visnik psihonevrologii* [Ukrainian bulletin of psychoneurology], vol. 12, no (2), pp. 55–58.
13. Damulin I.V., Stepkina D.A., Lokshina A.B. (2011) Ispolzovanie neyromidina pri smeshannoy (sosudistoy i altsgeymerovskoy) dementsii [Use of Neuromidine in combined (vascular and Alzheimer's) dementia]. *Zhurnal nevrologii i psihatrii* [Journal of neurology and psychiatry], vol. 111, no 2, pp. 40–43
14. Frisoni G.B. (2001) Treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: bridging the gap between evidence and practice. *J Neurol.*, vol. 248, pp. 551–557.
15. Damulin I.V., Zhivolupov S.A., Zaytsev O.S. i dr. (2014) Neyromidin v klinicheskoy praktike [Neuromidin in clinical practice]. *M: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo* [Medical information agency], vol. 56.
16. Grigorova I.A., Teslenko O.A., Novak A.S. (2018) Vliyaniye Neyromidina na kognitivnyye funktsii i protsessy neyroplastichnosti pri cherepno-mozgovoy travme [Effect of Neuromidin on cognitive functions and processes of neuroplasticity in head injury]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskyy zhurnal* [International neurological journal], vol. 5, pp. 137–144.
17. Evtushenko I.S. (2013) Nootropy i neyroprotektory v sovremennoy klinicheskoy neyrofarmakologii [Nootropics and neuroprotectors in modern clinical neuropharmacology]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskyy zhurnal* [International neurological journal], vol. 3, no 57, pp. 20–27.
18. Kuznetsov V.V., Shulzhenko D.V., Romanyuk T.Yu., Dovgopola T.M. (2016) Kombinirovannaya neyrometabolicheskaya terapiya bolnykh, perenesshih ishemicheskoy insult [Combined neurometabolic therapy in patients, who had ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii im. B.M. Mankovskogo* [Journal of neurology named after V.M. Mankovsky], vol. 3, pp. 69–75
19. Burchinskiy S.G., Demchenko E.V. (2016) Innovatsii v strategii farmakoterapii rannikh stadiy kognitivnykh rasstroystv [Innovations in the strategy of pharmacotherapy of early stages of cognitive disorders]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskyy zhurnal* [International neurological journal], vol. 6, no 84, pp. 85–90.