

УДК 616.8

Опыт клинического применения препарата мемантинол при нарушениях речевой функции после ОНМК в период реабилитации

© *Бальхаев Илларион Митрофанович*

доктор медицинских наук, доцент
Бурятский государственный университет
670002, Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
E-mail: ill.balkhaev@mail.ru

© *Александрова Татьяна Андреевна*

врач-невролог
Клиническая больница Святителя Луки
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46

© *Баторов Матвей Станиславович*

студент
Бурятский государственный университет
670002, Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
E-mail: batorovms@mail.ru

© *Базаров Булат Доржиевич*

студент
Бурятский государственный университет
670002, Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
E-mail: bazb94@mail.ru

В процессе лечения ОНМК установлено что курсовое (14 суток) применение мемантинола в дозе 10 мг/сут у пациентов в период реабилитации показало более высокую эффективность на восстановлении афатических расстройств относительно группы стандартной терапии и было сопоставимо с применением Акатинол Мемантина.

Проведенное исследование не выявило особенностей влияния мемантинола на различные степени тяжести, однако было замечено что уровень восстановления в группе больных с моторной афазией выше чем в сенсо-моторной.

В проведенном исследовании было также показано, что на фоне лечения параллельно улучшению нейропсихологического статуса улучшается аффективный статус пациентов, уменьшается выраженность субъективных симптомов, улучшается качество жизни.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения и безопасности длительной терапии мемантинола у пациентов с умеренными когнитивными функциями.

Ключевые слова: ОНМК, афазия, мемантин, мемантинол.

Введение

По данным Федеральной службы государственной статистики, сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%). Ежегодная смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире (374 на 100 000 населения). По данным статистического анализа, ежегодно в России инсульт поражает около полумиллиона человек. Инсульт оставляет после себя тяжелые последствия в виде двигательных, речевых, чувствительных и других нарушений, которые значительно инвалидизируют больных. Реабилитационные мероприятия должны начинаться с первых дней развития инсульта и непрерывно продолжаться на разных этапах лечения, включая и амбулаторно-поликлинический. Непрерывность особенно важна на протяжении 1-го года заболевания. Используемые методы восстановительной терапии должны быть, с одной стороны, эффективные, а с другой — достаточно простые, доступные как медицинскому персоналу, так и ухаживающим за пациентом лицам.

Афазии встречаются с частотой 25–30% случаев перенесенного инсульта. Таким образом, опираясь на данные регистра инсульта о том, что в России ежегодно происходит 400 000 новых случаев, можно предположить, что в нашей стране в год появляется более 100 000 больных с нарушениями речи по типу афазии. По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН, афазии наблюдаются в 35,9% случаев в конце острого периода инсульта, дизартрии — в 13,4%. Восстановление речи составляет важную медико-социальную проблему, поскольку речевые расстройства в значительной мере ухудшают качество жизни пациентов и являются иногда единственным препятствием для возвращения больного к работе. Значительных успехов можно добиться при повторных курсах интенсивной речевой реабилитации в течение первых 2–3 лет после инсульта. Наиболее эффективны повторные курсы речевой реабилитации у больных с умеренной моторной (улучшение у 100%) и сенсорной (у 70%) афазией и менее эффективны у больных с сенсомоторной афазией (у 27%).

Препаратом, способным оказывать положительное действие на улучшение речи после ОНМК, является Мемантин — 1-амино-3,5-диметил-адамantan. Мемантин — неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Глутамат — самый важный возбуждающий нейротрансмиттер в центральной нервной системе, контролирующей 70% возбуждающих нейронов. Глутаматергическая передача отвечает за физиологические процессы формирования памяти, долгосрочное потенцирование и синаптическую пластичность.

При нарушении мозгового кровообращения происходит увеличение концентрации глутамата. Мемантин, блокируя избыток ионно-кальциевого канала, остается привязанным к рецептору даже в присутствии повышенной концентрации глутамата. Он улучшает функционирование нейронов, находящихся на периферии очага поражения, нормализует мембранный потенциал сохранившихся нейронов, улучшает и ускоряет процесс передачи нервно-

го импульса, усиливая и расширяя синаптические связи. Этот механизм действия мемантина является основой положительного эффекта его применения — восстановление речи при афазиях.

Основные препараты мемантина на рынке это мемантинол-дженерик российского производства, выпускаемый компанией ООО «ГЕРОФАРМ» и Акатинол Мемантин — оригинальный препарат, выпускаемый компанией Merz Pharma Group — частная компания, головной офис которой находится во Франкфурте-на-Майне (ФРГ).

Цель исследования

Изучение и оценка особенности восстановления речевой функции у больных с афазиями в период реабилитации, в зависимости от степени тяжести, локализации очага поражения головного мозга, а также влияние курсового лечения препаратом мемантинол на восстановление речи в период реабилитации и сравнения его действия с Акатинол Мемантином.

Материалы и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ 70 историй болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении в реабилитационном неврологическом отделении №3 РКБ им. Н. А. Семашко за период с января по декабрь 2016 г. с диагнозом ишемический инсульт.

Для дальнейшего сравнительного изучения 70 пациентов разделены на две группы. В основную группу мемантинол вошли 30 человек, вторая группа — Стандартной терапии (40 человек). В группе мемантинол (17 мужчин и 13 женщин), средний возраст $62,13 \pm 9,2$ года. В группе стандартной терапии (23 мужчины и 17 женщин), средний возраст $64,03 \pm 11,7$ года. У обследованных пациентов в двух выборках по полу, возрасту статистически значимых отклонений не выявлено.

Диагноз ишемический инсульт был выставлен на основании исследования соматического и неврологического статуса, а также по данным результатов компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Для оценки тяжести инсульта использовалась международная шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Протокол исследования предусматривал следующие методы лабораторно-инструментальной диагностики: биохимический анализ крови с определением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, креатинина с целью выявления дислипидемии, определение скорости клубочковой фильтрации почек, глюкозы крови, проведение орального глюкозотолерантного теста для выявления СД или нарушения толерантности к углеводам.

В работе были использованы: модифицированная батарея общей оценки речевых возможностей (Measure of General Language Ability). Статистическая обработка результатов: вычислялись выборочные средние арифметические величины, которые представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, а m — ошибка среднего, а также относительных показателей (%). Оценка достоверности статистических различий абсолютных значений при парном сравнении групп пациентов, проводилась с помощью непараметрического критерия Mann-Whitney U-test, относительных величин — критерия χ^2 –тест. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$. Указанные вычисления прово-

дились с помощью универсальных программ MS Excel 2000 (Microsoft) и Statistica v.10.

Модифицированная батарея оценки речевых возможностей

Оценка моторной афазии
Автоматизированная речь (счет от 0 до 10, дни недели, месяцы)
Дезавтоматизированная речь (счет от 10 до 0, дни недели, месяцы)
Повторная речь (повторение звуков, слов, фраз)
Оценка сенсорной афазии
Называние предметов (по картинкам, частей тела, окружающих вещей)
Понимание речи (понимание слов с опорой на картинку/без опоры на картинку, редких (малочастотных) слов, обходных инструкций, логико-грамматических конструкций, показать или выполнить инструкцию)

Мемантинол назначали по схеме с постепенным повышением дозы до 20 мг в сутки (в первую неделю приема 5 мг утром с едой, во вторую — 10 мг утром, в третью — 10 мг утром и 5 мг в обед, а с четвертой недели — по 10 мг утром и в обед). Во время проведения исследования пациенты не принимали других лекарственных препаратов, которые потенциально могли влиять на когнитивные функции.

Результаты

Процентное соотношение мужчин и женщин в группе мемантинол: мужчин — 57%, женщин — 43%. Стандартной терапии: мужчин — 57%, женщин — 43%.

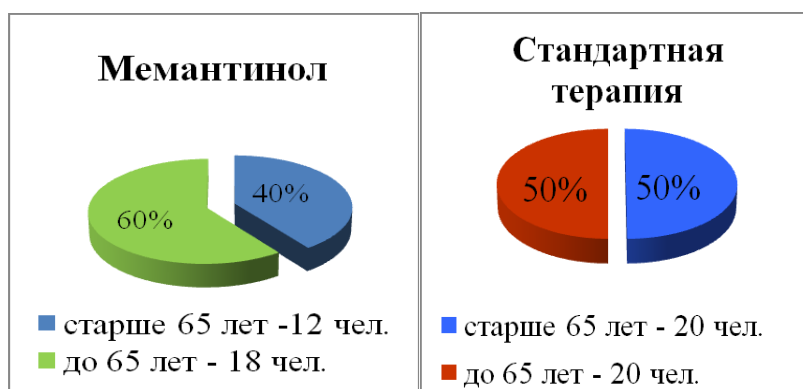
Возрастной диапазон колебался от 31 до 80. Средний возраст всех больных составил 64 года. В группе с мемантинолом старше 65 лет — 12 человек, до 65 — 18 человек. В группе стандартной терапии старше 65 лет — 20 человек, до 65 лет — 20 человек.

По типу афазии распределение в группе стандартной терапии сформировалось таким образом: моторная — 20 чел., сенсорная — 15 чел., моторно-сенсорная — 5 чел. В группе мемантинола: моторная — 14 чел., сенсорная — 10 чел., моторно-сенсорная — 6 чел.

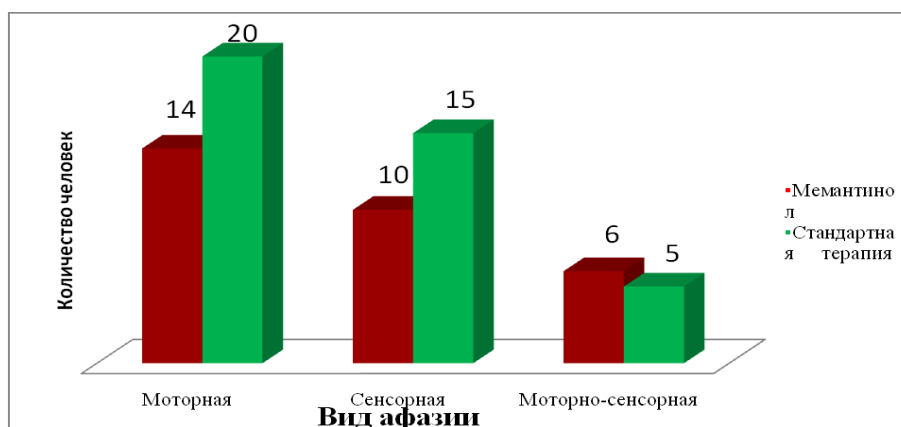
Гендерное распределение



Распределение по возрасту



Распределение по виду афазии

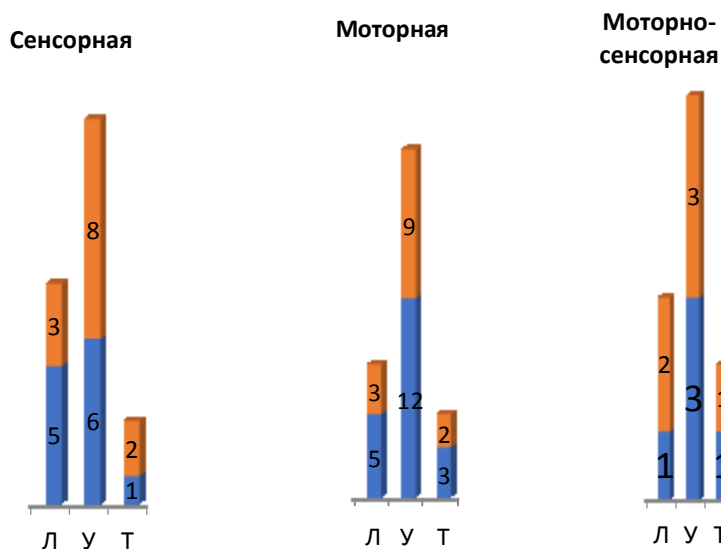


Очаг локализации при моторной афазии — 34 человека 100% в передней области лобной доли — слева, при сенсорной афазии — 25 человек 100% в задней области височной доли — слева, при моторно-сенсорной — 11 человек 100% по средней мозговой артерии.

Степень тяжести у пациентов с афазией на терапии мемантинолом — 3 человека с легкой степенью тяжести, 8 человек с умеренной степенью тяжести, 2 человека с тяжелой степенью (сенсорный вид афазии); 3 человека с легкой степенью тяжести, 9 человек с умеренной степенью тяжести, 2 человека с тяжелой степенью (моторный вид афазии); 2 человека с легкой степенью тяжести, 3 человека с умеренной степенью тяжести, 1 человек с тяжелой степенью (моторно-сенсорный вид афазии);

Степень тяжести у пациентов с афазией на терапии базовыми препаратами — 5 человек с легкой степенью тяжести, 6 человек с умеренной степенью тяжести, 1 человек с тяжелой степенью (сенсорный вид афазии); 5 человек с легкой степенью тяжести, 12 человек с умеренной степенью тяжести, 3 человека с тяжелой степенью (моторный вид афазии); 1 человек с легкой степенью тяжести, 3 человека с умеренной степенью тяжести, 1 человек с тяжелой степенью (моторно-сенсорный вид афазии).

Распределение больных по степени тяжести



• Мемантинол, • Стандартная терапия

Л — Легкая степень тяжести

У — умеренная степень тяжести

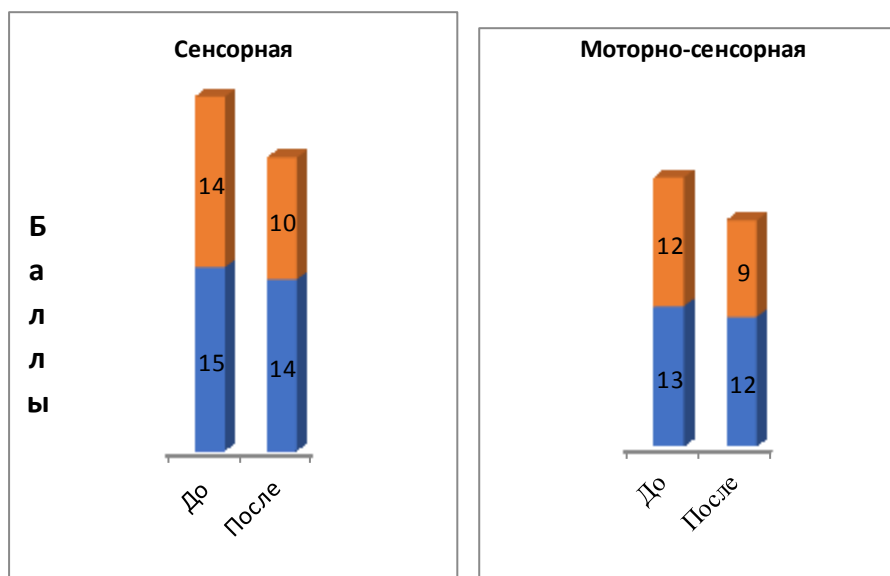
Т — Тяжелая степень тяжести

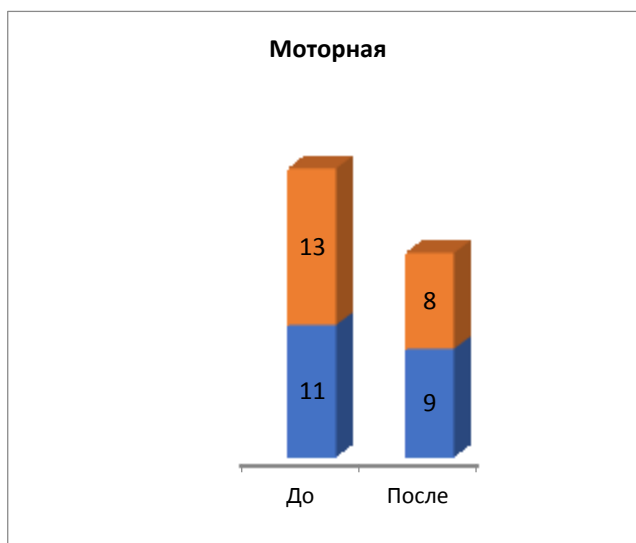
Шкала оценки речевой функции

	Сенсорная	Моторная
Легкая афазия	0-7 баллов	0-7 баллов
Умеренная афазия	8-14 баллов	8-14 баллов
Тяжелая афазия	14-18 баллов	14-18 баллов

В группе мемантинола у пациентов с сенсорной афазией снижение по батарее общей оценки речевых возможностей (MGLA) на 4 балла, с моторной на 5 баллов, с моторно-сенсорной на 3 балла. В группе стандартной терапии с сенсорной афазией на 1 балл, в группах с моторной и моторно-сенсорной динамики не выявлено.

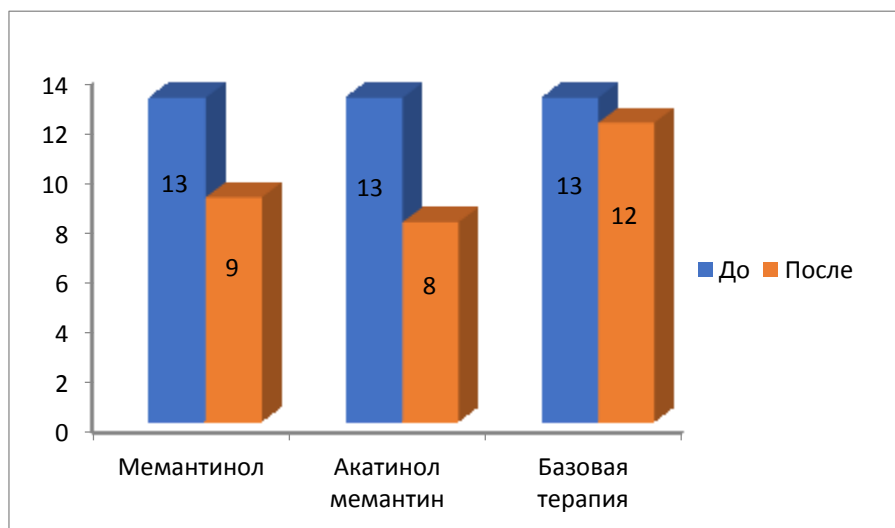
Эффективность терапии





- Мемантинол
- Стандартная

На основе анализа работ зарубежных и отечественных авторов было проведено сравнение эффективности мемантинола и акатинол мемантина, и составлена графическая конструкция, отображающая изменения во время терапии данными препаратами. Стартовая оценка речевых функций у всех групп пациентов составила 13 баллов. У больных, проходивших терапию мемантинолом, произошло снижение на 4 балла, а акатинол мемантином на 5 баллов.



Выводы

1. В процессе лечения ОНМК установлено что курсовое (14 сут.) применение мемантинола в дозе 10 мг. в сут. у пациентов в период реабилитации показало более высокую эффективность на восстановлении афатических расстройств относительно группы стандартной терапии.

2. Проведенное исследование не выявило особенностей влияния мемантинола на различные степени тяжести, однако было замечено, что уровень восстановления в группе больных с моторной афазией выше, чем в сенсо-моторной.

3. В проведенном исследовании было также показано, что на фоне лечения параллельно улучшению нейропсихологического статуса улучшается аффективный статус пациентов, уменьшается выраженность субъективных симптомов, улучшается качество жизни.

4. Улучшение показателей, по оценкам речевой функции, показывает, что эффект от лечения мемантинолом сопоставим с таковым от акатинол мемантина.

5. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения и безопасности длительной терапии мемантинола у пациентов с умеренными когнитивными функциями.

Литература

1. Медведев И. О. Исследование эффектов антагонистов NMDA-рецепторов на экспериментальных моделях хронической боли и опиатной зависимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.

2. Mark LP, Prost RW, Ulmer J Letal. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. Amer J Neuroradiol 2001; 22: 1813-24.

3. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist — a review of preclinical data. Neuropharmacol 1999; 38: 735-67.

4. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. Brain Res Rev 1999; 30: 289-304.

5. Андросова Л. В., Селезнева Н. Д. Акатинол мемантин при болезни Альцгеймера: клинико-иммунологические корреляции // Журн. неврол. и психиатр. 2000; 100 (9): 36-8.

6. Дамулин И. В. Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA-рецепторов Акатинол Мемантин // Рус. мед. журн. 2001; 9 (25): 1178-82.

7. Яхно Н. Н. Актуальные вопросы нейрогерии // Достижения в нейрогерии / под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. М.: ММА, 1995; Ч. 1. С. 929.

8. Pantev M., Ritter R., Gortelmeyer R. Clinical and behavioral evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under Memantine treatment. Zeitsch Gerontopsychol Psychiatr 1993; 6: 103-17.

9. Sahin K, Stoeffler A, Furtuna P et al. Dementia severity and the magnitude of cognitive benefit by memantine treatment. A subgroup analysis of two placebo-controlled clinical trials in vascular dementia. Neurobiol Aging 2000; 21: S27.

10. Reisberg B, Windscheif U, Ferris S et al. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease: Results of placebo-controlled 6-month trial. Neurobiol Aging 2000; 21: S275.

11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Т. 1. Ч. 1. Женева: ВОЗ, 1995; С. 315, 510-1.

12. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* — 2000; 55: 1621-6.
13. Mattis S. *Dementia Rating Scale*. Odessa, Psychological Assessment Resources, Inc., 1988.
14. Дамулин И. В., Кононенко Е. В. Постинсультные расстройства: патогенетические и клинические аспекты // *Болезни сердца и сосудов*. 2007. 3.
15. Левин О. С., Васенина Е. С. *Диагностика и лечение умеренного когнитивного расстройства*. М.: МЕДпресс-информ, 2015.

Clinical use of Memantinol Drug in Case of Speech Function Disorder after Acute Cerebrovascular Event during Rehabilitation Period

Illarion M. Balkhaev

Dr. Sci. (Medicine), Assistant Prof.
Buryat State University
36a Ochyabrskaya str., 670002 Ulan-Ude, Russia
E-mail: ill.balkhaev@mail.ru

Tatyana A. Alexandrova

doctor-neurologist
Clinical hospital of St. Luke
46 Chugunnaya St., 194100 Saint-Petersburg, Russia

Matvey S. Batorov

student
Buryat State University
36a Ochyabrskaya str., 670002 Ulan-Ude, Russia
E-mail: batorovms@mail.ru

Bulat D. Bazarov

student
Buryat State University
36a Ochyabrskaya str., 670002 Ulan-Ude, Russia
E-mail: bazb94@mail.ru

In the process of treatment of Acute Cerebrovascular Event (ACE), it was found that the course (14 days) of memantine 10 mg / day in patients during rehabilitation showed a higher efficiency in the recovery of aphasic disorders relative to the standard therapy group and was comparable with the use of Akatinol Memantine.

The study did not reveal the peculiarities of Memantinol's influence on various severity levels, however it was noted that the recovery level in the group of patients with motor aphasia is higher than in the sensory-motor one.

In the study it was also shown that against the background of treatment in parallel with the improvement of the neuropsychological status, the affective status of patients improves, the severity of subjective symptoms decreases, and the quality of life improves. Thus, the obtained results testify to the prospects of the use and safety of prolonged therapy of Memantinol in patients with moderate cognitive functions.

Keywords: acute stroke; aphasia; memantine; memantinol.