

*Т. А. Литовченко, Е. П. Завальная, О. Л. Тондїй, В. В. Лебединець**
Харьковская медицинская академия последипломного образования,
* Центральная клиническая больница «Укрзалізниці» (г. Харьков)

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НЕЙРОМИДИН

Статья посвящена анализу эффективности применения ипидакрин (препарата Нейромидин) в комплексном лечении пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Представлены данные комплексного клинического обследования 65 пациентов в возрасте от 45 до 68 лет в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта различной локализации. Подтверждена целесообразность применения и относительная безопасность Нейромидина для коррекции когнитивных и двигательных нарушений легкой и средней степени тяжести у данной группы больных.

Ключевые слова: нейромидин, ишемический инсульт, восстановительный период, двигательные нарушения, когнитивные расстройства

Сосудистые заболевания головного мозга продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой. По данным ВОЗ, ежегодно от цереброваскулярных заболеваний умирают около 5 млн. человек, из них около 1/3 — лица молодого и среднего возраста [3, 4, 9, 12].

Восстановление неврологических функций после перенесенного инсульта — одна из важнейших медико-социальных задач, так как инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения в экономически развитых странах. Около 20 % больных, перенесших инсульт, становятся тяжелыми инвалидами и нуждаются в посторонней помощи. Около 30 % больных после перенесенного инсульта имеют нарушения двигательных, речевых, когнитивных и других функций, что значительно влияет на их повседневную жизненную активность, снижает качество жизни [1, 3, 4, 9, 10]. Чем раньше начаты реабилитационные мероприятия, тем они более эффективны в плане восстановления утраченных или сниженных функций у пациентов, перенесших инсульт. Истинное восстановление функций возможно лишь в первые 6 месяцев после инсульта и обусловлено исчезновением отека, улучшением метаболизма нейронов, восстановлением деятельности синапсов. Другим важным механизмом является компенсация, которая обеспечивается многосторонними межнейронными связями и пластичностью нервных центров. Целенаправленная коррекция неврологических функций может быть начата уже на 5—7-е сутки ишемического инсульта при ясном сознании больного и отсутствии тяжелой соматической патологии. Продолжение медикаментозной терапии в этот период направлено на улучшение перфузии ткани мозга, нейро- и ангиопротекцию, нормализацию метаболических процессов в центральной и периферической нервной системе [3, 4, 9, 10].

Определяющим для формирования резидуального неврологического дефекта, степени адаптации и функциональной компенсации больных является восстановительный период инсульта. Восстановительный период начинается с 21-го дня острого нарушения мозгового кровообращения и делится на ранний восстановительный период (до 6 мес.) и поздний восстановительный период (от 6 мес. до 2 лет). К 3—4-й неделе инсульта завершается формирование очага инфаркта. Однако процессы, запущенные в первые

часы заболевания, прежде всего механизмы программированной клеточной смерти — апоптоза, нарушения микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалитического барьера сохраняют свою значимость. В раннем восстановительном периоде инсульта активно идут репаративные процессы. Эти процессы обусловлены регрессом отека, абсорбцией некротизированных тканей, активацией коллатерального кровообращения в зоне повреждения. Кроме того, большое значение для процесса восстановления нарушенных функций имеет пластичность здоровой ткани, окружающей область инфаркта. Пластичность представляет собой совокупность ряда механизмов — функционирование ранее неактивных путей, восстановление волокон сохранившихся клеток с формированием новых синапсов, реорганизация нейрональных цепей [1, 3, 4].

На значение ранней реабилитации указывает большинство исследователей. Многие из них подчеркивают, что раннее ее начало способствует более полному восстановлению функций, влияет на темп восстановления. Некоторые исследователи считают раннее начало реабилитации даже более важным для восстановления функций, чем ее длительность [1—4, 9, 10, 12].

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении двигательных и когнитивных нарушений в раннем восстановительном периоде инсульта является применение ацетилхолинэргических препаратов.

Нейромидин (ипидакрин) является обратимым ингибитором холинэстеразы, также имеет непосредственное стимулирующее влияние на проведение импульса в нервно-мышечном синапсе и в ЦНС, вследствие блокады калиевых каналов возбудимой мембраны. Нейромидин усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина [1, 2, 5—7].

Нейромидин обладает следующими фармакологическими эффектами:

- восстанавливает и стимулирует нервно-мышечную передачу;
- восстанавливает проведение импульса в периферической нервной системе, нарушенное вследствие воздействия различных факторов (травма, воспаление, воздействие местных анестетиков, некоторых антибиотиков, калия хлорида и других факторов);
- усиливает сократимость гладкомышечных органов под влиянием всех агонистов, за исключением калия хлорида;

- умеренно стимулирует ЦНС;
- улучшает память и обучение.

Препарат не обладает тератогенным, эмбриотоксическим, мутагенным и канцерогенным, а также аллергизирующим или иммунотоксическим действиями. Препарат не имеет отрицательного влияния на эндокринную систему. После приема внутрь Нейромидин быстро всасывается. Максимальную концентрацию в крови наблюдают через один час. Из крови Нейромидин быстро поступает в ткани, и в стадии стабилизации в сыворотке крови обнаруживается только 2 % препарата. Элиминация Нейромидина осуществляется через почки, а также экстраренально (биотрансформация, секреция с желчью). Только 3,7 % Нейромидина выделяется в неизменном виде. Это свидетельствует о быстром метаболизме Нейромидина в организме [5—7, 10].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение применения препарата Нейромидин в комплексном лечении больных с мозговыми ишемическими инсультами в раннем восстановительном периоде.

Задачи исследования включали в себя анализ оценки эффективности применения нейромидина для восстановления двигательных и когнитивных функций.

Под нашим наблюдением находилось 65 больных с мозговым ишемическим инсультом: 31 женщина и 34 мужчины в возрасте от 45 до 68 лет. По локализации у 48 больных инсульт развивался в полушариях головного мозга, из них у 27 больных очаг локализовался в правом полушарии, у 21 пациента — в левом, и у 17 больных — в стволе мозга. В исследование не включались пациенты с тяжелым инсультом (более 15 баллов по шкале NIHSS), выраженной депрессией, деменцией и актуальными соматическими заболеваниями.

Все больные были разделены на две группы. Первую группу составили 45 обследованных. Кроме стандартного лечения в стационаре через 1 месяц после острого инсульта, пациенты принимали в течение 10 дней нейромидин 15 мг/1 мл внутримышечно с последующим переходом на прием препарата в таблетированной форме — 20 мг 3 раза в сутки. Курс лечения составлял 3 месяца. Применение данной схемы приема препарата и длительность терапии основывались на многих исследованиях, проведенных в Украине и странах СНГ, на данных об эффективности в восстановлении двигательных и когнитивных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт [1, 2, 4—6, 8—12]. Оценку показателей проводили в первые дни стационарного лечения и после 3-х месяцев от начала лечения с использованием нейромидина.

Вторую (контрольную) группу составили 20 больных, которые проходили стандартное лечение без применения нейромидина.

Всем пациентам было проведено комплексное клинично-параклиническое исследование, включающее компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга, ультразвуковую доплерографию экстра- и интракраниальных артерий, электрокардиографию, ЭЭГ, лабораторные анализы.

Определение степени нарушений двигательных функций конечностей (объем движений, мышечная сила) проводили по 5-балльной шкале инсульта

Национального института здоровья: 0 — отсутствие движений (плегия), 1—2 балла — выраженный парез, 3 балла — умеренный парез, 4 балла — легкий парез, 5 баллов — нормальная мышечная сила. Мышечный тонус оценивали по модифицированной шкале спастичности Эшуорта: 0 — отсутствие повышения тонуса, 1 балл — незначительное повышение мышечного тонуса; 2 балла — заметное повышение мышечного тонуса, однако пассивные движения осуществляются легко; 3 балла — значительное увеличение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены; 4 балла — резко выраженное повышение тонуса, пораженные конечности фиксированы при движениях.

Двигательные нарушения были представлены монопарезами руки у 29 больных (44,6 %), гемипарезами с преимущественным вовлечением руки у 26-ти (40 %), диффузным парезом руки и ноги — у 10 человек (15,4 %). Изменения мышечного тонуса были умеренными у 31 больного — 47,7 %, выраженными — у 6 больных (9,2 %), легкими у 28 человек (43,1 %). Распределение пациентов в основную и контрольную группы по локализации очага и выраженности клинической симптоматики в процентном соотношении было приблизительно одинаковое.

Выраженность двигательных нарушений зависела от поражения функционально значимых зон, глубины, латерализации очага.

В таблице 1 представлена динамика регресса двигательных нарушений у обследованных больных в пораженных конечностях.

Таблица 1

Динамика двигательных нарушений в процессе лечения

	Основная группа		Контрольная группа	
	1 день лечения	через 3 месяца	1 день лечения	через 3 месяца
Мышечная сила	3,2 ± 0,3	3,8 ± 0,2	3,1 ± 0,2	3,5 ± 0,2
Мышечный тонус	2,9 ± 0,3	2,3 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,6 ± 0,3

В процессе терапии нейромидином была отмечена положительная динамика. Результаты проведенного исследования через 3 месяца показали эффективность нейромидина у больных с легкой и средней степенью тяжести пареза, что проявлялось не только субъективным нарастанием мышечной силы, но также улучшением ловкости, скорости движений в пораженных конечностях.

Результаты оценки восстановления нарушенных двигательных функций показали различные компенсаторные возможности двигательных структур в зависимости от локализации очага [1—4, 9, 10, 12]. Хороший регресс двигательных симптомов наблюдался при очагах в корковой зоне моторной коры больших полушарий (36 пациентов), более стойкий и выраженный двигательный дефект сохранялся при глубокой локализации очага (12 больных). Динамика показателей двигательных функций в контрольной группе была ниже, чем в группе с применением нейромидина (см. табл. 1).

При оценке состояния пациентов по шкале NIHSS отмечалась положительная динамика у всех обследованных. По окончании полного курса лечения в контрольной группе показатели по шкале NIHSS составляли

10—12 баллов, а в группе пациентов, принимавших нейромидин, показатели улучшились до 9—10 баллов.

Для объективизации состояния когнитивных функций и оценки их динамики были использованы

шкала Mini-Mental State Examination (MMSE), методика «Запоминание 10 слов», «Таблицы Шульте». Результаты исследований степени когнитивных нарушений представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика состояния когнитивных функций в процессе лечения

Тест	Основная группа		Контрольная группа	
	1 день лечения	через 3 месяца	1 день лечения	через 3 месяца
MMSE, баллы	24,7 ± 0,3*	27,3 ± 0,8*	24,6 ± 0,2*	25,9 ± 0,9*
Таблицы Шульте (эффективность работы), с	99,8 ± 0,9	94,2 ± 0,6*	99,6 ± 1,1	96,2 ± 0,8*

Примечание: * — $p < 0,05$

В процессе терапии нейромидином была отмечена положительная субъективная и объективная динамика когнитивных функций. Подавляющее большинство пациентов отмечали улучшение самочувствия, некоторое повышение уровня умственной работоспособности, улучшение концентрации внимания, повышение общего уровня активности и качества жизни. Через 3 месяца терапии наблюдалось достоверное улучшение всех оцениваемых когнитивных функций (см. табл. 2).

При объективизации состояния когнитивных функций и их динамики в процессе лечения оценивались данные по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE). Среднее количество баллов до начала лечения составляло 24,6 ± 0,4 в основной группе обследованных. В структуре нарушений когнитивных функций отмечались расстройства ориентировки (группа нейромидина — 7,6 ± 0,5 балла и контрольная группа — 7,5 ± 0,6 балла), вербальной памяти (соответственно 4,6 ± 0,5 балла и 4,7 ± 0,3 балла), счетных операций (2,8 ± 0,5 балла и 2,9 ± 0,5 балла), гностических функций (7,5 ± 0,4 балла и 7,6 ± 0,6 балла) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей когнитивных функций в процессе лечения по данным шкалы MMSE

Показатель, баллы	Основная группа		Контрольная группа	
	1 день лечения	через 3 месяца	1 день лечения	через 3 месяца
Ориентировка	7,6 ± 0,5	8,6 ± 0,3	7,5 ± 0,6	8,1 ± 0,3
Вербальная память	4,6 ± 0,5	5,1 ± 0,8*	4,7 ± 0,3	4,7 ± 0,5*
Счетные операции	2,8 ± 0,5	3,4 ± 0,2	2,9 ± 0,5	3,0 ± 0,1
Гностические функции	7,5 ± 0,4	8,2 ± 0,3*	7,6 ± 0,6	7,8 ± 0,2*
Когнитивная продуктивность	24,6 ± 0,4	27,3 ± 0,8*	24,6 ± 0,4	25,9 ± 0,9

Примечание: * — $P < 0,05$

Через 3 месяца после постоянного приема нейромидина по данным шкалы MMSE отмечалось значимое увеличение показателей когнитивной продуктивности до 27,3 ± 0,8 баллов ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной группой — 25,9 ± 0,9 баллов. Имело место улучшение ориентировки (группа нейромидина — 8,6 ± 0,3 балла и контрольная

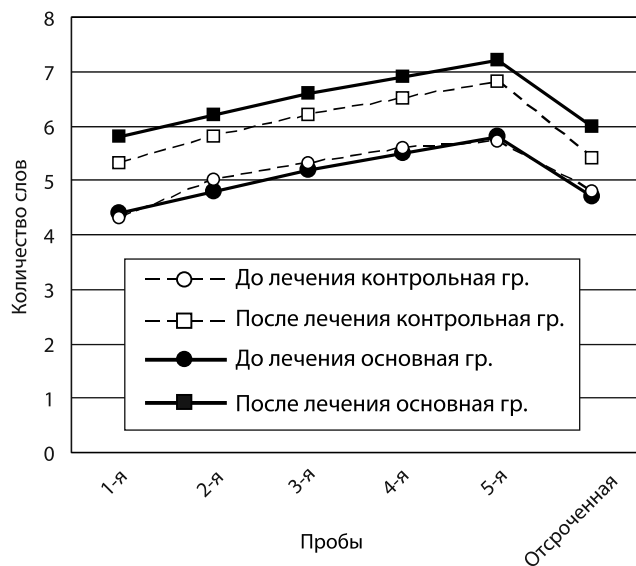
группа — 8,1 ± 0,3 балла), функций вербальной памяти (соответственно 5,1 ± 0,8 балла и 4,7 ± 0,5 балла) ($p < 0,05$), счетных операций (3,4 ± 0,2 балла и 3,0 ± 0,1 балла), гностических функций (8,2 ± 0,3 балла и 7,8 ± 0,2 балла) ($p < 0,05$).

При исследовании пациентов по таблицам Шульте оценивали концентрацию и распределение внимания, истощаемость психической деятельности, степень вработываемости, психическую устойчивость [4, 6, 8, 10, 11]. В начале лечения у всех больных в обеих группах отмечалось отчетливое, значимое увеличение времени выполнения заданий по каждой из таблиц, что свидетельствовало о недостаточности концентрации внимания, быстрой психической истощаемости, неравномерном распределении внимания и о недостаточной психической устойчивости.

К концу лечения отмечалась положительная динамика в виде сокращения времени выполнения заданий по 5 таблицам, что свидетельствовало об улучшении эффективности работы в виде уменьшения латентного времени при оценке истощаемости психической деятельности и равномерности распределения внимания в целом у 80 % больных. Из них в группе больных, принимавших нейромидин, улучшение показателей наблюдалось у 42 пациентов (93,3 %), а в контрольной группе — у 13 больных (65 %) (см. табл. 2).

Изучением данных у пациентов по методике «Запоминание 10 слов» (А. Р. Лурия) было выявлено снижение памяти и инактивности до начала лечения. Кривая заучивания 10 слов у всех пациентов в обеих группах имела видимую тенденцию к подъему, хотя процесс заучивания был растянут во времени, и уровень достижений колебался. Всем больным было доступно удержание серии из 4—6 элементов в течение пустой паузы, равной 2 минутам.

Фиксировался типичный «платообразный» тип кривой заучивания, что характерно для больных с цереброваскулярными заболеваниями по данному ряду исследований [4, 6, 8, 11, 12]. 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 более выражено в основной группе (нейромидин) (рисунок).



Динамика показателей вербальной памяти у обследованных больных в двух группах в ходе лечения по методике «Запоминание 10 слов»

Таким образом, применение Нейромидина способствовало увеличению эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и ускорило восстановление двигательных и когнитивных функций.

Препарат нейромидин продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости. При длительном применении только у 1 больного наблюдалась тошнота, у 5 пациентов — сухость во рту, у 1 — аллергическая реакция в виде зуда кожных покровов. У 4 пациентов отмечалась тенденция к повышению мышечного тонуса. Всем этим пациентам была снижена суточная доза препарата до 20 мг в сутки, и в дальнейшем у них указанные побочные эффекты постепенно регрессировали. Не было выявлено клинически значимых изменений АД и частоты сердечных сокращений в процессе лечения.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило эффективность нейромидина в лечении когнитивных нарушений и негрубых двигательных расстройств в раннем восстановительном периоде у больных, перенесших ишемический инсульт. В наибольшей степени препарат влиял на запоминание, концентрацию внимания, умственную работоспособность, активность пациентов, что позволяло улучшить их качество жизни. Хороший профиль безопасности и переносимости позволяет рекомендовать более широкое применение данного препарата у постинсультных больных на разных этапах лечения и реабилитации.

Список литературы

1. Козелкин А. А. Опыт применения препарата нейромидин у больных с ишемическими инсультами в остром и раннем восстановительном периодах / Козелкин А. А., Сикорская М. В., Козелкина С. А. // Украинський вісник психоневрології. — 2004. — Т. 12, вип. 12 (39).
2. Захаров В. В. Опыт применения Нейромидина в лечении сосудистых когнитивных нарушений / В. В. Захаров, М. С. Головкова // Ліки України. — 2009. — № 2(128). — С. 97—101.
3. Козелкин А. А. Динамика двигательных и речевых расстройств у больных в остром периоде внутримозговых геморрагий подкорковой локализации на фоне комплексного лечения /

А. А. Козелкин, С. А. Козелкина // Запорожский медицинский журнал. — 2006. — № 1(34). — С. 21—25.

4. Мищенко Т. С. Нейромидин в терапии когнитивных нарушений у постинсультных больных / Мищенко Т. С., Шестопалова Л. Ф., Мищенко В. Н. // Украинський вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16, вип. 3(56). — С. 12—15.

5. Черний В. И. Черепно-мозговая травма и церебропротекция: нейромидин в аспекте доказательной медицины / Черний В. И., Островая Т. В., Андропова И. А. // Медицина неотложных состояний. — 2008. — № 2(15). — С. 99—105.

6. Степанченко А. В. Эффективность нейромидина при лечении больных пожилого возраста / Степанченко А. В., Шаров М. Н., Ритер С. П. // Доктор. Ру. Актуальные вопросы терапии. — 2005. — № 5—6. — С. 15—18.

7. Доброхотова Т. А. Практические рекомендации по применению нейромидина в лечении больных с черепно-мозговой травмой / Доброхотова Т. А., Зайцев О. С., Гогитидзе Н. В. — 3-е изд., уточн. и испр. — М., 2008. — 18 с.

8. Захаров В. В. Нарушение когнитивных функций как медико-социальная проблема / В. В. Захаров // Доктор. Ру. — 2006. — № 5. — С. 19—23.

9. Катунина Е. А. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта / Е. А. Катунина // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 12. — С. 1—6.

10. Материалы XIII Международной конференции «Новые стратегии в неврологии». Сателлитный симпозиум «Актуальность применения нейромидина в лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы». АР Крым, г. Судак. 29 апреля 2011 г. — 81 с.

11. Захаров В. В. Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. — М.: ГЕОТАР-Мед, 2003.

12. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной выраженности / Головкова М. С., Захаров В. В., Лифшиц М. Ю., Яхно Н. Н.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107. — С. 20—26.

Надійшла до редакції 14.05.2013 р.

**Т. А. Літовченко, О. П. Завальна,
О. Л. Тондій, В. В.* Лебединець**

Харківська медична академія післядипломної освіти,
*Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниця» (м. Харків)

Комплексне лікування пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту з використанням препарату нейромідин

Стаття присвячена аналізу ефективності використання іпидакрину (препарату Нейромідин) у комплексному лікуванні пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту. Наведені дані про комплексне клінічне обстеження 65 хворих віком від 45 до 68 років у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту різної локалізації. Підтверджено доцільність використання та відносна безпека Нейромідину для корекції когнітивних та рухових порушень легкого та середнього ступеня важкості в таких пацієнтах.

Ключові слова: нейромідин, ішемічний інсульт, відновний період, рухові порушення, когнітивні розлади.

**T. A. Litovchenko, O. P. Zavalna,
O. L. Tondiy, V. V.* Lebedynets**

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
* Central Clinical Hospital of Ukrzaliznytsa (Kharkiv)

Complex treatment of patients in the early recover period of ischemic stroke with neuromidin

The paper analyzes the effectiveness of ipidakrin (Neuromidin) in treatment of patients in the early recovery period of ischemic stroke. The data integrated clinical examination, 65 patients aged 45 to 68 years in the early recovery period of ischemic stroke, various locations. Usefulness and safety of Neuromidin in correction of cognitive and motor disorders of mild to moderate severity in this group of patients was confirmed.

Keywords: Neuromidin, ischemic stroke, the recovery period, movement disorders, cognitive disorders.