

Ранний восстановительный период мозгового инсульта: возможности применения холинергических препаратов

Е.В.Костенко^{1,2}, Л.В.Петрова²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы». 107140, Россия, Москва, ул. Верхняя Красносельская, д. 21

✉ekostenko58@mail.ru

Рассмотрены вопросы патогенетической обусловленности применения холинергических препаратов в комплексной реабилитации пациентов в ранний восстановительный период мозгового инсульта.

Цель исследования – оценить эффективность препарата ипидакрин в составе комплексной терапии больных в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта.

Материалы и методы. Обследованы 62 пациента в раннем восстановительном периоде инсульта (средний возраст – 62,34±5,7 года). В 1-ю основную группу включили 32 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, которые наряду со стандартной схемой лечения получали ипидакрин 20 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение месяца. Контрольную 2-ю группу составили 30 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, получающих стандартную схему лечения. Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании динамики неврологического статуса больных, а также с использованием шкал и опросников.

Результаты и заключение. Исследование продемонстрировало высокую эффективность применения ипидакрина в комплексной терапии пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта: показано достоверное улучшение двигательных и когнитивных функций, эмоциональных нарушений, уменьшение выраженности болевого синдрома.

Ключевые слова: инсульт, медицинская реабилитация, холинергические препараты, ипидакрин.

Для цитирования: Костенко Е.В., Петрова Л.В. Ранний восстановительный период мозгового инсульта: возможности применения холинергических препаратов. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.1): 17–24.

Short survey

Early recovery period of stroke: the possibility of the use of cholinergic drugs

Е.В.Костенко^{1,2}, Л.В.Петрова²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Health of Moscow. 107140, Russian Federation, Moscow, ul. Verkhniaia Krasnosel'skaia, d. 21

✉ekostenko58@mail.ru

Abstract

The article showed the importance of applying the cholinergic drugs in the treatment of patients in an early recovery period of the stroke.

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of the drug ipidacrine in complex therapy of patients in the early recovery period of ischemic stroke with moderate motor and cognitive disorders.

Materials and methods. 62 patients in the early recovery period of stroke were enrolled; (mean age 62.34±5.7 years). The main group included 32 patients with stroke which along with the standard treatment regimen, received ipidacrine 20 mg 1 tablet 3 times a day for a month. The control group consisted of 30 patients with stroke receiving standard treatment regimen. We assessed the dynamics of the neurologic status of patients, scales and questionnaires.

Results and conclusion. The study demonstrated high efficacy of ipidacrine in the treatment of patients in the early recovery period of stroke: reliable improvement of motive and cognitive functions, emotional violations, reduction of expressiveness of a pain syndrome is shown.

Key words: stroke, medical rehabilitation, cholinergic drugs, ipidacrine.

For citation: Kostenko E.V., Petrova L.V. Early recovery period of stroke: the possibility of the use of cholinergic drugs. Consilium Medicum. 2017; 2017; 19 (2.1): 17–24.

Введение

Ранняя диагностика инсульта, лечение и реабилитация больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), отнесены к приоритетным направлениям государственной политики в области здравоохранения [1–3].

Выраженность постинсультных расстройств определяется исходной тяжестью повреждения мозга и затрагивает физическую и психическую сферы деятельности человека, влияя на качество его жизни [4, 5]. В первые месяцы после инсульта диагностируются когнитивные (КН) и эмоциональные нарушения различной степени тяжести, которые существенно снижают качество жизни больных и затрудняют участие пациента в реабилитационных мероприятиях [6–11].

Поскольку наибольший эффект реабилитационных мероприятий отмечается в первые 6 мес, особое значение имеет оптимизация восстановительного лечения в раннем восстановительном периоде инсульта [4, 5, 12, 13]. Ведущая роль в данный период отводится вторичной профилактике ОНМК, коррекции нарушенных функций с целью улучшения качества жизни пациентов и их повседневного функционирования [2, 4, 12]. Патогенетически обосновано применение фармакологических средств, влияющих на нейромедиаторные системы. Ацетилхолинергическая недостаточность приводит к КН, лежит в основе бесцельной двигательной активности, нарушений цикла «сон-бодрствование», зрительных галлюцинаций и др. В связи с этим возможности модуляции холинергического аппарата

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов, включенных в исследование			
Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Всего больных	32	30	
<i>Инсульт</i>			
Правополушарный	15 (48,9%)	13 (43,4%)	0,87 $\chi^2=0,27$
Левополушарный	17 (51,1%)	17 (56,6%)	
Давность инсульта (от 28 до 262 дней)	120,2±5,3 дня	115,2±9,0 дня	0,663
	До 90 дней – 26,3%	До 90 дней – 37,5%	
	Более 180 дней – 12,5%	Более 180 дней – 10,0%	
<i>Гемипарез</i>			
Правосторонний	15 (48,9%)	13 (%)	0,64 $\chi^2=0,73$
Левосторонний	17 (51,1%)	17 (56,6%)	
Правая рука, баллы	3,48±0,18	3,73±0,21	0,39
Правая кисть, баллы	3,17±0,21	3,30±0,27	0,71
Правая нога, баллы	3,84±0,16	3,86±0,17	0,93
Правая стопа, баллы	3,7±16	3,83±17	0,61
Левая рука, баллы	3,7±0,2	3,77±24	0,22
Левая кисть, баллы	3,4±25	3,44±0,21	0,23
Левая нога, баллы	3,8±0,2	3,88±17	0,30
Левая стопа, баллы	3,8±0,18	3,79±0,25	0,31
<i>Расстройства чувствительности</i>			
Правосторонняя гемигипестезия	9 (28,1%)	11 (36,7%)	>0,05 $\chi^2=0,518$
Левосторонняя гемигипестезия	11 (34,4%)	9 (30%)	
Нет	12 (37,5%)	10 (33,3%)	
<i>Нарушения координации</i>			
Есть	27 (84,3%)	21 (70%)	>0,05 $\chi^2=1,83$
Нет	5 (15,7%)	9 (30%)	
MoCA, средний балл	23,67±0,82	23,8±76	0,35
Шкала Бека	12,86±3,36	12,93±2,88	0,98
Шкала Бартел, средний балл	70,2±3,5	62,7±3,1	0,46

представляются одной из важных задач в терапии ОНМК [14–29].

Оригинальным отечественным препаратом, способствующим восстановлению холинергической передачи, является ипидакрин, обладающий способностью обратимо ингибировать ацетилхолинэстеразу и бутирилхолинэстеразу – ключевые ферменты катаболизма ацетилхолина. Влияние на калиевую проницаемость мембраны и удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса обеспечивают выход большого количества ацетилхолина в синаптическую щель. Благодаря своей химической структуре ипидакрин поступает в ткань мозга и накапливается в веществе полушарий и гиппокампе. Поэтому действие препарата реализуется в синапсах как центральной нервной системы, так и периферических нервов. Помимо непосредственного облегчения работы холинергических синапсов препарат способен стимулировать процессы нейропластичности. С действием ипидакрина на натриевую проницаемость мембраны частично связывают его слабые седативные и анальгетические свойства [30–33].

Изначально ипидакрин использовался у пациентов с двигательными моно- и полиневропатиями, миастенией и миастеническими синдромами [15, 34–37]. К настоящему времени имеются результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых было показано положительное влияние ипидакрина на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, дисциркуляторной энцефалопатией

[38–46]. Обнаружен значительный положительный эффект применения ипидакрина в виде уменьшения выраженности двигательных нарушений при перенесенном ишемическом инсульте (ИИ) каротидной локализации [35, 45, 46]. В этой связи практический интерес представляет расширение опыта использования отечественного препарата ипидакрин.

Целью данного исследования явилась оценка клинической эффективности ипидакрина в составе комплексной реабилитационной программы у больных с легкими и умеренными КН в ранний восстановительный период мозгового инсульта.

Материалы и методы

В исследование были включены 62 пациента в раннем восстановительном периоде ИИ, из них 37 женщин и 25 мужчин в возрасте от 45 до 80 лет (средний возраст 62,34±5,7 года).

У всех пациентов наблюдалась полушарная локализация очага поражения, что подтверждалось данными спиральной компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии перенесли 28 (45,2%) человек, левой средней мозговой артерии – 34 (54,8%). Срок развития сосудистой катастрофы составил в среднем 98,6±10,9 дня. Преобладали пациенты с давностью перенесенного ОНМК 60–120 дней (71%).

При неврологическом осмотре у исследуемых больных выявлялись двигательные нарушения (100%) в виде легко-

Таблица 2. Динамика показателей по 6-балльной шкале оценки мышечной силы под влиянием реабилитационных комплексов у больных с ИИ

Показатели	Верхняя конечность, общий балл			Нижняя конечность, общий балл		
	исходно	2-й визит	3-й визит	исходно	2-й визит	3-й визит
Основная группа (n=32)	3,2±0,19	4,1±0,2*	4,11±0,24*	3,1±0,16	3,51±0,2	3,8±0,23*
Контрольная группа (n=30)	3,1±0,18	3,5±0,2	3,81±0,2	3,3±0,11	3,66±0,2	3,9±0,26*

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–6: достоверность различий – p (исходно и после лечения); *p<0,05.

Таблица 3. Динамика состояния двигательных функций по шкале Линдмарк на фоне комплексной реабилитации у пациентов двух групп

Группы	Общий балл				
	исходно	2-й визит	p (1–2-й визит)	3-й визит	p (1–3-й визит)
1-я (n=32)	377,9±18,76	427,76±19,8	>0,05 t=1,92	432,55±21,3*	>0,05 t=2,0
2-я (n=30)	387,8±17,2	411,56±19,2	>0,05 t=1,2	421,38±21,2	>0,05 t=1,23

го или умеренного правостороннего гемипареза – у 34 (54,8%) пациентов, левостороннего гемипареза – в 28 (45,2%) случаях; координаторные (77,4%) и чувствительные (64,5%) расстройства. У всех больных диагностированы умеренные КН со средним баллом по шкале MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) 23,75±0,8.

Критериями исключения из исследования служили:

- глубокая степень двигательного дефицита (лежащий больной, т.е. не способный самостоятельно сидеть);
- тотальная афазия;
- КН;
- эпилепсия и эписиндром;
- системное головокружение, сопровождающееся выраженными нарушениями координации и явлениями диспепсии;
- выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений – менее 40 уд/мин), стенокардия напряжения высокого функционального класса, острый и подострый период инфаркта миокарда;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или неполной ремиссии;
- сердечно-сосудистая недостаточность, хронические заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, нестабильный сахарный диабет;
- обструктивная непроходимость желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- пациентки в период беременности и лактации.

Все больные получали комплексную реабилитацию с учетом характера и выраженности постинсультных нарушений. *Стандартная схема реабилитации* включала базисную медикаментозную терапию, индивидуальную лечебную физкультуру, механотерапию, методики биологической обратной связи, физиолечение; психотерапевтическую реабилитацию (индивидуальную и групповую). Обязательным являлось посещение школ профилактики инсульта.

Исследуемые пациенты рандомизированно были разделены на две группы: 1-ю (основную) составили 32 больных в восстановительном периоде ИИ, в комплексную терапию которых был включен ипидакрин по 20 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 1 мес; 2-ю – 30 пациентов в восстановительном периоде ИИ, в схему реабилитации которых не входил ипидакрин. По поло-возрастному составу и клиническим характеристикам группы были статистически однородны и сопоставимы (табл. 1).

Во время исследования запрещался прием других антихолинэстеразных и М-холиномиметических препаратов, трициклических антидепрессантов, «классических» нейро-

лептиков. Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов, а также использовались дополнительные методики.

Для детальной оценки двигательных, тонусных, чувствительных, вегетативных нарушений были применены: шкала 6-балльной оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований (Harrison); шкала спастичности Ашворт для оценки спастичности в проксимальном и дистальном отделах верхней и нижней конечности (от 0 до 4 баллов); шкала Линдмарк (1988 г.) с балльной оценкой неврологического дефицита. Указанная шкала включает в себя 7 подшкал, характеризующих разные параметры двигательной системы, чувствительности и координации: подшкала А – способность больного к выполнению активных движений в руке и ноге, В – способность к выполнению быстрых переменных движений, С – подвижность больного, D – равновесие, E – состояние поверхностной и глубокой чувствительности, F – выраженность болевых ощущений в суставах и G – подвижность в них. Каждый параметр оценивается в баллах, например, поверхностная чувствительность стопы – от 0 до 2 баллов, возможность сесть из положения стоя – от 0 до 3, ходьба – от 0 до 6 и т.д. Величина балльной оценки максимальна при нормальной функции и равна нулю при наибольшей выраженности нарушений. Максимальная оценка здорового испытуемого – 446 баллов. Степень снижения интегрального показателя пропорциональна тяжести функциональных нарушений после инсульта. Выраженность болевого синдрома в паретичных конечностях оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ): 0 – нет боли, 10 – боль в покое.

Нейропсихологическое обследование включало исследование когнитивных функций с помощью шкалы MoCA; тяжесть депрессии исследовалась по опроснику депрессии Бека.

Оценка функциональной независимости пациента определялась по индексу Бартел.

Также проводилась *методика оценки типов отношения к болезни (ТОБОЛ)*, позволяющая диагностировать паттерн отношений к самой болезни, ее лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, а также к своим витальным функциям (самочувствие, настроение, сон, аппетит).

Неврологический статус, состояние психических функций оценивали исходно, до начала терапии (1-й визит), через 1 мес терапии (2-й визит), через 3 мес от начала лечебного курса (3-й, окончательный визит). Переносимость ипидакрина пациентом оценивалась в основной группе на 2-м визите.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол пациента и в дальнейшем статистически обраба-

Таблица 4. Динамика показателя спастичности мышц верхней конечности по шкале Ашворт через 1 и 3 мес после начала лечения у больных 1 и 2-й группы (баллы)					
Показатель	Локоть	Запястье	Пальцы	Большой палец	Пронаторы предплечья
Основная группа (n=32)					
Исходно	2,35±0,45	2,7±0,42	2,75±0,38	2,6±0,48	2,55±0,5
Через 1 мес	2,15±0,5	2,3±0,42	2,45±0,5	2,3±0,42	1,95±0,28
p (до лечения/1 мес)	0,7	0,59	0,99	0,64	0,3
Через 3 мес	2,2±0,3	2,1±0,18	2,4±0,54	2,05±0,19	2,2±0,32
p (до лечения/3 мес)	0,8	0,197	0,6	0,29	0,56
Контрольная группа (n=30)					
Исходно	2,63±0,47	2,75±0,38	2,88±0,47	3,0±0,38	2,88±0,44
Через 1 мес	2,25±0,37	2,55±0,5	2,7±0,42	2,65±0,5	2,65±0,46
p (до лечения/1 мес)	0,86	0,82	0,93	0,94	0,88
Через 3 мес	2,0±0,25	2,63±0,63	2,55±0,5	2,63±0,47	2,58±0,47
p (до лечения/3 мес)	0,121	0,227	0,1	0,19	0,16

Таблица 5. Динамика показателя спастичности мышц нижней конечности по шкале Ашворт через 1 и 3 мес после начала лечения у больных 1 и 2-й группы (баллы)					
Группы	Спастичность в голеностопном суставе				
	исходно	2-й визит	p (1–2-й визит)	3-й визит	p (1–3-й визит)
1-я (n=32)	3,18±0,32	2,88±0,47	>0,05 t=0,53	2,62±0,5	>0,05 t=0,94
2-я (n=30)	3,13±0,39	2,7±0,43	>0,05 t=0,74	2,6±0,43	>0,05 t=0,91

Таблица 6. Динамика болевого синдрома по ВАШ у больных основной и контрольной групп на фоне комплексной терапии (баллы)					
Группы	Болевой синдром (ВАШ)				p (1–3-й визит)
	1-й визит	2-й визит	p (1–2-й визит)	3-й визит	
Основная (n=32)	5,45±0,6	3,7±0,64	>0,05 t=1,99	3,3±0,9	>0,05 t=1,99
Контрольная (n=30)	5,6±0,4	5,0±0,44	>0,05 t=1,51	3,7±0,88	>0,05 t=1,97
p (основная/контрольная)	>0,05 t=0,62	<0,05 t=2,04		>0,05 t=0,32	

Таблица 7. Динамика клинических показателей у пациентов, перенесших ИИ						
Шкалы, баллы	До лечения		2-й визит		3-й визит	
	группы					
	основная	контроль	основная	контроль	основная	контроль
MoCA	23,67±0,82	23,8±0,76	26,4±1,0*	25,6±0,92	28,53±0,96*	26,13±0,88*
Шкала Бека	12,86±3,36	12,93±2,88	10,35±6,1	11,3±6,1	8,19±4,6	7,8±4,32
Индекс Бартел	70,2±3,5	62,7±3,1	81,3±4,0*	70,5±3,3	84,9±4,7*	79,5±4,2*

*Отличия между группами достоверны (p<0,05).

тывались на персональном компьютере с использованием стандартизованных функций программы Excel, Statistica 6.0.

Результаты исследования

Оценка двигательной активности. Исходно у 32 больных 1-й группы и 30 пациентов 2-й группы выявлялся центральный парез средней степени тяжести. Под влиянием реабилитационных программ отмечалось уменьшение выраженности парезов в виде увеличения мышечной силы уже через 1 мес комплексной терапии у пациентов 1-й группы, статистически значимое для верхней конечности. Во 2-й группе наблюдалась тенденция к увеличению мышечной силы как в верхних, так и в нижних конечностях (p>0,05; табл. 2). При обследовании через 3 мес после начала терапии достигнутые показатели мышечной силы

сохранялись как у пациентов основной, так и контрольной групп. Однако у участников контрольной группы прослеживался более медленный темп увеличения показателей мышечной силы (см. табл. 2).

При оценке динамики нарушенных функций по шкале Линдмарк получены данные, представленные в табл. 3. В *основной группе* пациентов имелось достоверное уменьшение степени общего неврологического дефицита (p<0,05). Общий прирост составил 54,6±18,31 балла с наибольшими значениями (p<0,05) по основным подшкалам А (Активные движения), В (Быстрота движений) и итоговому суммарному баллу подшкал А+В. У больных *основной группы* наблюдалось достоверное (p<0,05) улучшение движений в паретичной руке, которое отмечалось во всех промежуточных разделах основной подшкалы А: (Рука, За-

пятье, Кисть). В ноге значительное восстановление пареза наблюдалось у 6 (18,75%) больных, у 2 (6,25%) пациентов не было заметной динамики. Статистически значимые улучшения движений в ноге наблюдались за счет увеличения объема активных движений и увеличения устойчивости.

Улучшение координации движений отразилось на передвижении: из 8 больных, передвигавшихся с помощью приспособлений, 2 (25%) стали ходить без опоры. Нарастание мышечной силы сопровождалось увеличением амплитуды движений в суставах, повышением общей активности и нормализацией позы ($p < 0,05$). Динамическая оценка неврологического дефицита показала, что в основной группе после завершения курса реабилитации улучшения в двигательном статусе пациентов были статистически значимо лучше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

В контрольной группе за период наблюдения также отмечалось уменьшение неврологического дефицита по шкале Линдмарк, однако общий прирост составил $33,58 \pm 19,3$ балла. Кроме того, прирост баллов по основным подшкалам А (Активные движения), В (Быстрота движений) и итогового суммарному баллу подшкал А+В был статистически незначимым. Выявленного восстановления двигательных нарушений в руке у больных контрольной группы не было ни в одном случае.

Регресс чувствительных и вегетативных нарушений был более полным в группе больных, получавших ипидакрин; $p < 0,05$. Среди больных основной группы полное восстановление чувствительности наблюдалось у 67%, в контрольной группе – в 37,5% случаях. Больные отмечали уменьшение зябкости ладоней и явлений дистального гипертонуса.

Существенных изменений мышечного тонуса у больных основной группы не наблюдалось. У 1 больного легкой гипотонией в паретичных мышцах наблюдалась нормализация мышечного тонуса. У 2 больных гипотония в руке сменилась легкой и умеренной спастичностью через 1 мес приема ипидакрина. У 3 пациентов с высоким мышечным тонусом в верхней конечности на фоне приема ипидакрина спастичность увеличилась. Повышение тонуса у 2 больных сопровождалось увеличением объема активных движений в конечностях, нарастанием мышечной силы. Значительной динамики вегетативно-трофических нарушений выявлено не было.

Оценка спастичности. При изучении влияния ипидакрина на выраженность спастичности мышц конечностей у пациентов обеих групп установлено небольшое уменьшение показателей спастичности по шкале Ашворт через 1 мес после начала терапии, однако эти изменения не достигали степени статистической значимости ($p > 0,05$). Степень снижения тонуса превалировала в дистальном отделе, однако эти изменения не достигали степени статистической значимости ($p > 0,05$; табл. 4, 5).

Оценка болевого синдрома. Боль различной степени выраженности беспокоила 46 (74,2%) пациентов и была представлена следующими видами постинсультных болевых синдромов: боль, связанная с поражением суставов паретичных конечностей, – «синдром болевого плеча», боль в голеностопном суставе – у 9 (19,9%) пациентов; болевой синдром, связанный с болезненным спазмом мышц паретичных конечностей, спастичностью мышц, – 11 (23,9%) человек; боль в нижней части спины – 26 (56,5%) больных.

До лечения 58,7% пациентов оценивали боль как терпимую; 37% – как боль умеренной интенсивности, в 2 (4,3%) случаях – как нестерпимую. Средний показатель болевого синдрома у обследованных больных составил $5,57 \pm 0,5$ балла по ВАШ. Во всех исследуемых группах интенсивность болевого синдрома уменьшалась к 1-му месяцу реабилитации, и по окончании курса терапии все больные отмечали значительное субъективное улучшение. Интенсивность боли по ВАШ к моменту окончания исследования умень-

шилась до $3,3 \pm 0,9$ балла в основной и до $3,7 \pm 0,88$ балла в контрольной группе ($p < 0,05$; табл. 6).

Исследование когнитивных функций. Исходная оценка когнитивных функций по шкале МоСА соответствовала умеренным КН со средним баллом у больных 1-й группы – $23,67 \pm 0,82$ и $23,8 \pm 0,76$ – больных 2-й группы. Исходные показатели в обеих группах были сопоставимы. К концу лечения общий балл оценки когнитивных функций по МоСА возрос до $28,53 \pm 0,96$ в основной группе ($p < 0,05$) и $26,13 \pm 0,88$ – в контрольной ($p > 0,05$; табл. 7). При детальном анализе данных МоСА-теста отмечено значительное улучшение показателей ассоциативного мышления, заключающееся в увеличении количества произведенных пациентом ассоциаций (существительных) за 1 мин в основной группе до $13,67 \pm 0,87$ слова (при исходных показателях $9,53 \pm 0,9$). Больные контрольной группы после окончания курса лечения могли назвать до $10,47 \pm 0,71$ слова. Кроме того, показатели памяти, внимания, концептуализации в основной группе оказались значимо выше таковых в контрольной группе. Так, при задании на запоминание и отсроченное воспроизведение 5 слов к 1-му месяцу проводимых реабилитационных мероприятий пациенты основной группы называли все слова в 100% случаев, а количество слов, воспроизведенных больными контрольной группы, составило $4,07 \pm 0,75$ ($p < 0,05$).

Оценка аффективного статуса. При анализе депрессивных расстройств по шкале Бека в основной и контрольной группах наблюдались легкие (10–15 баллов) и умеренные (16–19 баллов) проявления депрессии.

В основной группе исходно 10 (31,25%) пациентов не имели депрессивных проявлений (средний балл $6,84 \pm 2,1$); у 12 (37,5%) больных были легкие депрессивные расстройства со средним баллом $13,81 \pm 3,72$; у 10 (31,25%) – умеренные проявления депрессии (средний балл $17,93 \pm 4,27$).

В контрольной группе 9 (30%) пациентов не имели депрессивных проявлений (средний балл $7,19 \pm 1,84$); у 11 (36,7%) больных отмечались легкие проявления депрессии (средний балл $13,58 \pm 2,95$); и в 33,3% случаев – умеренные депрессивные проявления (средний балл $18,03 \pm 3,85$).

После окончания лечения у пациентов основной группы отмечалось значительное улучшение психоэмоционального состояния, проявляющееся улучшением общего фона настроения, положительными эмоциями и снижением уровня тревожности и депрессии. К моменту завершения терапии депрессивные проявления легкой степени по шкале Бека выявлялись лишь у 53,1% больных основной и 53,3% контрольной групп, остальные пациенты при тестировании не предъявляли жалоб депрессивного спектра (см. табл. 7).

Оценка показателей функциональной независимости, повседневной активности. На фоне комплексной реабилитации в обеих группах статистически значимо повысился индекс Бартел ($p < 0,05$; см. табл. 7). Средний балл к моменту окончания исследования у пациентов основной группы составил $82,6 \pm 3,5$ и $79,5 \pm 4,2$ – в контрольной группе (см. табл. 7).

Оценка отношения пациента к болезни. Исследуя картину болезни по методике ТООБЛ, до лечения в основной группе в преобладающем большинстве были выявлены тревожный (15,6%), неврастенический (21,9%) и эргопатический (21,9%) типы реагирования на болезнь. В контрольной группе доминировали тревожный (20%), неврастенический (13,3%), ипохондрический (20%) типы. После завершения проводимых реабилитационных мероприятий в основной группе у 21,9% больных устанавливался гармоничный тип отношения к болезни и в 40,6% случаев – эргопатический тип. В контрольной группе преобладающими вариантами реагирования пациентов на болезнь и лечение явились тревожный (36,6%) и анозогнозический (20%) типы; эргопатический тип был диагностирован у 13,3% боль-

Переносимость	Врач		Пациент		p
	абс.	%	абс.	%	
Хорошо	26	81,25	25	78,12	0,99
Удовлетворительно	4	12,5	5	15,63	
Неудовлетворительно	2	6,25	2	6,25	

ных. Таким образом, у пациентов основной группы в процессе комплексной реабилитации отмечено преобладание высокоадаптивных форм психологического реагирования на болезнь и реабилитационный процесс, проявляющихся стремлением преодолеть болезнь и возвратиться к прежней социальной активности. В контрольной группе преобладали низкоадаптивные формы.

Побочные эффекты и переносимость. Значимых побочных эффектов и ухудшения общесоматического состояния, психического статуса у исследованных больных не зарегистрировано. В 12,5% случаев наблюдались: тошнота (4 пациента), диарея (2 больных), повышенное потоотделение (1 человек), сердцебиение (1 пациент) без изменений электрокардиограммы, что не требовало отмены препарата.

Объективная оценка врачом переносимости ипидакрина и субъективная оценка переносимости препарата пациентом совпадали (табл. 8).

Обсуждение

Среди всего многообразия фармакологических средств, используемых в неврологической практике, одними из востребованных в терапии сосудистых заболеваний головного мозга и получивших высокую клиническую оценку являются холинергические препараты. К настоящему времени имеются результаты нескольких плацебо-контролируемых исследований эффективности ипидакрина при реабилитации пациентов с двигательными и КН вследствие острой и хронической недостаточности кровообращения головного мозга, посттравматической и токсической энцефалопатии, врожденных дегенеративных заболеваний центральной нервной системы; в комплексной терапии деменции альцгеймеровского типа [38–46].

При оценке неврологического статуса 62 больных отмечался постепенный регресс двигательных и чувствительных расстройств. Однако статистически значимое изменение показателей наблюдалось у пациентов *основной группы*, принимавших ипидакрин, уже через 1 мес наблюдения (см. табл. 2, 3). Улучшение чувствительных и вегетативных проявлений также было более значимым в группе больных, получавших ипидакрин; $p < 0,05$. Нужно отметить, что восстановление мышечной силы не сопровождалось повышением мышечного тонуса, что облегчало проведение кинезио- и механотерапии в индивидуальной реабилитационной программе пациента. Кроме того, показано уменьшение выраженности болевого синдрома в суставах и мышцах паретичных конечностей, нижней части спины на фоне комплексной терапии у всех пациентов, более значимое в основной группе ($p < 0,05$). Это может указывать на наличие у ипидакрина слабого анальгетического эффекта.

В результате лечения у пациентов основной группы отмечаются восстановление навыков самообслуживания и повышение степени независимости пациента от окружающих по данным индекса Бартел ($p < 0,05$) преимущественно по разделам мобильности, перемещения и подъема по лестнице. К моменту завершения исследования пациенты, не получавшие ипидакрин, имели более низкие показатели состояния двигательных функций. Степень самообслуживания больных не отличалась от таковой в основной группе, что можно объяснить их

приспособлением к имеющемуся дефекту без его преодоления.

Положительное влияние ипидакрина прослеживалось в отношении когнитивных функций и психоэмоционального состояния больных, что согласуется с данными плацебо-контролируемых исследований [38–46]. Так, у пациентов основной группы уже через 1 мес терапии выявлено статистически значимое повышение суммарного балла по шкале MoCA с уровня умеренных КН, наблюдаемого исходно, до стадии легких КН или нормы (см. табл. 7). Терапия ипидакрином затрагивала преимущественно пространственные и нейродинамические функции. По нашим данным, терапия исследуемым препаратом не оказывала значимого положительного влияния на беглость речи и память. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [9, 43, 46]. Через 3 мес лечения отмечалась стабилизация лобно-подкорковых и мнестических нарушений у пациентов обеих групп.

По окончании курса лечения у больных обеих групп отмечались общее улучшение самочувствия и настроения, повышение повседневной активности. Зафиксированы достоверное уменьшение выраженности астенических проявлений, повышение аффективного тонуса, улучшение концентрации внимания, появление бодрости, повышение самооценки и уверенности в себе, за счет чего субъективно улучшалось настроение.

Немаловажным является воздействие препарата на состояние эмоционального фона пациентов. Статистически значимых изменений показателей шкалы Бека у пациентов обеих групп не зарегистрировано, однако прослеживалась тенденция к снижению суммарного балла. Постепенная редукция симптомов депрессивного расстройства у подавляющего большинства пациентов основной группы наблюдалась уже к концу 1-го месяца терапии ($p > 0,05$; см. табл. 7). В процессе лечения ипидакрином у большей части пациентов улучшалось настроение, появлялись чувство душевного спокойствия, положительный настрой на продолжение реабилитации.

Заключение

Таким образом, включение ипидакрина в программу комплексной реабилитации пациентов, перенесших инсульт, позволяет улучшить познавательные функции, внимание, запоминание и воспроизведение информации. Выявлено достоверное комплексное действие препарата на двигательную функцию, интеллектуально-мнестические нарушения, астенический синдром. Для терапевтического эффекта продолжительность лечения ипидакрином данной категории больных должна быть не менее 1 мес.

Литература/References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. Consilium Medicum. 2003 (Спец. выпуск «Неврология»); с. 5–7. / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V. et al. Epidemiologia insul'ta v Rossii. Consilium Medicum. 2003 (Neurology); p. 5–7. [in Russian]
2. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Сб. методических рекомендаций, программ, алгоритмов. Под ред. В.И.Скворцовой. М.: Литерра, 2007. / Snizhenie zabolavaemosti, smertnosti i invalidnosti ot insul'tov v Rossiiskoi Federatsii. Sb. metodicheskikh rekomendatsii, programm, algoritmov. Pod red. V.I.Skvortsovoi. M.: Literra, 2007. [in Russian]

3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007; 107; 6: 4–10. / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V. Problema insul'ta v Rossiiskoi Federatsii: vremia aktivnykh sovmestnykh deistvii. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2007; 107; 6: 4–10. [in Russian]
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. Neurologia. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
5. Маркин С.П., Маркина В.А., Искорнева Н.А. Современный подход к двигательной реабилитации после инсульта. Журн. неврологии им. Б.М.Ман'ковс'кого. 2013; 1 (1): 79–82. / Markin S.P., Markina V.A., Iskorneva N.A. Sovremenniy podkhod k dvigatel'noi reabilitatsii posle insul'ta. Zhurn. neurologii im. B.M.Man'kovskogo. 2013; 1 (1): 79–82. [in Russian]
6. Гаврилова О.В., Булкина С.Б., Стаховская Л.В. Состояние когнитивных функций у больных со стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт. 2011; 111 (12). Вып. 2: 17–21. Gavrilova O.V., Buklina S.B., Stakhovskaia L.V. Sostoianie kognitivnykh funktsii u bol'nykh so stenoziruiushchim porazheniem brakhiosefal'nykh arterii. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't. 2011; 111 (12). Vyp. 2: 17–21. [in Russian]
7. Дамулин И.В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение. Фарматека. 2010; 7 (201): 13–8. / Damulin I.V. Sosudistaia dementsiia: patogenez, diagnostika i lechenie. Farmateka. 2010; 7 (201): 13–8. [in Russian]
8. Иллариошкин С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств. Consilium Medicum. 2007; 9 (2): 107–11. / Illarioshkin S.N. Rannie (dodementnye) formy kognitivnykh rasstroiv. Consilium Medicum. 2007; 9 (2): 107–11. [in Russian]
9. Морозова Е.М., Пустоханова Л.В. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и возможности их коррекции нейромидином. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт. 2011; 4: 23–7. / Morozova E.M., Pustokhanova L.V. Kognitivnye narusheniia v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta i vozmozhnosti ikh korrektsii neiromidinom. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't. 2011; 4: 23–7. [in Russian]
10. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. Рус. мед. журн. 2006; 14 (9): 685–8. / Zakharov V.V. Umerennye kognitivnye rasstroivstva. Diagnostika i lechenie. Rus. med. zhurn. 2006; 14 (9): 685–8. [in Russian]
11. Костенко Е.В. Медико-социальные аспекты реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. Уральский мед. журн. 2012; 105 (13): 23–8. / Kostenko E.V. Mediko-sotsial'nye aspekty reabilitatsii patsientov, pereneshkh ishemicheskii insul't. Ural'skii med. zhurn. 2012; 105 (13): 23–8. [in Russian]
12. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А.Суслиной, М.А.Пирадова. М., 2008. / Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika. Pod red. Z.A.Suslinoi, M.A.Piradova. M., 2008. [in Russian]
13. Кадьков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2003. / Kadykov A.S. Reabilitatsiia posle insul'ta. M.: Miklosh, 2003. [in Russian]
14. Мохова О.И. Коррекция холинэргического дефицита у пациентов с сосудистой деменцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 2: 40–5. / Mokhova O.I. Korrektsiia kholinergicheskogo defitsita u patsientov s sosudistoi dementsiei. Nevrologiia, neiropsikiatriia, psikhosomatika. 2010; 2: 40–5. [in Russian]
15. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Применение нейромидина в лечении заболеваний периферической нервной системы. Нервные болезни. 2003; 3: 17–8. / Sanadze A.G., Kasatkina L.F., Samoilov M.I. Primenenie neiromidina v lechenii zabolevaniĭ perifericheskoi nervnoi sistemy. Nervnye bolezni. 2003; 3: 17–8. [in Russian]
16. Шаров М.Н., Степанченко О.А., Суслина З.А. Современный опыт применения антихолинэстеразных препаратов в неврологии. Лечащий врач. 2008; 5: 91–4. / Sharov M.N., Stepanchenko O.A., Suslina Z.A. Sovremenniy opyt primeneniia antikholinesteraznykh preparatov v neurologii. Lechashchii vrach. 2008; 5: 91–4. [in Russian]
17. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Преображенская И.С., Мхитарян Э.А. Болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. Рус. мед. журн. 2003; 11 (10): 567–70. / Iakhno N.N., Damulin I.V., Preobrazhenskaiia I.S., Mkhitarian E.A. Bolezni' Al'tsgeimera i dementsiia s tel'tsami Levi: nekotorye aspekty kliniki, diagnostiki i lecheniia. Rus. med. zhurn. 2003; 11 (10): 567–70. [in Russian]
18. Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. J Geriatr Psychiatry Neurol 2004; 17: 164–71.
19. Araujo DM, Lapchak PA, Robitaille Y et al. Differential alteration of various cholinergic markers in cortical and subcortical regions of human brain in Alzheimer's disease. J Neurochem 1988; 50: 1914–23.
20. Beach TG, Walker DG, Roher AE, Potter PE. Anti-amyloidogenic activity of cholinergic agents. Drug Dev Res 2002; 56: 242–7.
21. Benecke R. Diffuse Lewy body disease – a clinical syndrome or a disease entity? J Neurol 2003; 250 (Suppl. 1): I/39–I/42.
22. Bullock R. The clinical benefits of rivastigmine may reflect its dual inhibitory mode of action: an hypothesis. Int J Clin Pract 2002; 56 (3): 206–14.
23. Cordoliani-Mackowiak MA, Henon H, Pruvo JP et al. Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy. Arch Neurol 2003; 60: 585.
24. Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1154–66.
25. Erkinjuntti T. Cognitive decline and treatment options for patients with vascular dementia. Acta Neurol Scand 2002; 106 (Suppl. 178): 15–8.
26. Kawashima K, Sato A, Yoshizawa M et al. Effects of the centrally acting cholinesterase inhibitors tetrahydroaminoacridine and E2020 on the basal concentration of extracellular acetylcholine in the hippocampus of freely moving rats. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 1994; 350: 523–8.
27. Ueki A, Miyoshi K. Effects of cholinergic drugs on learning impairment in ventral globus pallidus-lesioned rats. J Neurol Sci 1989; 90: 1–21.
28. Uemura K, Yoshioka S, Surina-Baumgartner D et al. Central nervous system-mediated hyperglycemic effects of NIK-247, a cholinesterase inhibitor, and MKC-231, a choline uptake enhancer, in rats. Jpn J Pharmacol 1999; 79: 113–5.
29. Yoshida S, Suzuki N. Antiamnesic and cholinomimetic side-effects of the cholinesterase inhibitors, physostigmine, tacrine and NIK-247 in rats. Eur J Pharmacol 1993; 250: 117–24.
30. Yoshida S, Nabeshima T, Kinbara K, Kameyama T. Effects of NIK-247 on CO-induced impairment of passive avoidance in mice. Eur J Pharmacol 1992; 214: 247–52.
31. Лаврецкая Э.Ф. Амиридин: новый тип лекарственных препаратов стимуляторов нервной и мышечной систем. М.: Медэкспорт, 1989. / Lavretskaiia E.F. Amiridin: novyi tip lekarstvennykh preparatov stimulatorov nervnoi i myshechnoi sistem. M.: Medeksport, 1989. [in Russian]
32. Kojima J, Onodera K, Ozeki M, Nakayama K. Ipidacrine (NIK-247): A review of multiple mechanisms as an antidementia agent. CNS Drug Rev 1998; 4: 247–59.
33. Kojima J, Sugawara Y, Obara S. NIK-247 blocks voltage-dependent ionic currents in crayfish axon. Jpn J Pharmacol 1991; 57: 545–52.
34. Дамулин И.В. Использование ипидакрина (аксамона) в неврологической практике. Трудный пациент. 2007; 5 (11): 15–20. / Damulin I.V. Ispol'zovanie ipidakrina (aksamona) v neurologicheskoi praktike. Trudnyi patsient. 2007; 5 (11): 15–20. [in Russian]
35. Камчатнов П.Р., Радыш Б.Б. Применение Аксамона в неврологической практике. Мед. вестн. 2009; 6. / Kamchatnov P.R., Radysh B.B. Primenenie Aksamona v neurologicheskoi praktike. Med. vestn. 2009; 6. [in Russian]
36. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Бойко А.Н. Комплексное лечение невротии лицевого нерва с применением нейромидина и антиоксидантной терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6 (4): 199–202. / Batysheva T.T., Kostenko E.V., Boiko A.N. Kompleksnoe lechenie nevrotii litsevoogo nerva s primeneniem neiromidina i antioksidantnoi terapii. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2004; 6 (4): 199–202. [in Russian]
37. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата. Доктор.Ру. 2003; 2: 3–5. / Gekht B.M. Neiromidin v lechenii zabolevaniĭ perifericheskogo neiromotornogo apparata. Doktor.Ru. 2003; 2: 3–5. [in Russian]
38. Букатина Е.Е., Григорьева И.В. Эффективность амиридина на ранних этапах болезни Альцгеймера. В сб.: Болезнь Альцгеймера: достижения в нейробиологии, диагностике и терапии. Тез. докл. М., 1996; 19. / Bukatina E.E., Grigor'eva I.V. Effektivnost' amiridina na rannikh etapakh bolezni Al'tsgeimera. V sb.: Bolezni' Al'tsgeimera: dostizheniia v neurobiologii, diagnostike i terapii. Tez. dokl. M., 1996; 19. [in Russian]
39. Букатина Е.Е., Григорьева И.В., Сокольник Е.И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1991; 91 (9): 53–8. / Bukatina E.E., Grigor'eva I.V., Sokol'nik E.I. Effektivnost' amiridina pri senil'noi dementsii al'tsgeimirovskogo tipa. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 1991; 91 (9): 53–8. [in Russian]
40. Букатина Е.Е., Смирнов О.Р., Григорьева И.В. Эффективность амиридина при мультиинфарктной деменции. Соц. и клин. психиатрия. 1992; 2 (2): 126–33. / Bukatina E.E., Smirnov O.R., Grigor'eva I.V. Effektivnost' amiridina pri mul'tiinfarktnoi dementsii. Sots. i klin. psikiatriia. 1992; 2 (2): 126–33. [in Russian]
41. Букатина Е.Е., Григорьева И.В., Смирнов О.Р. Сопоставление влияния амиридина на мультиинфарктную деменцию и сенильную деменцию альцгеймеровского типа. Соц. и клин. психиатрия. 1994; 4 (2): 100–5. / Bukatina E.E., Grigor'eva I.V., Smirnov O.R. Sopostavlenie vliianiia amiridina na mul'tiinfarktntuiu dementsiiu i senil'nuiu dementsiiu al'tsgeimirovskogo tipa. Sots. i klin. psikiatriia. 1994; 4 (2): 100–5. [in Russian]
42. Головкова М.С., Захаров В.В., Лифшиц М.Ю., Яхно Н.Н. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной выраженности. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007; 107: 20–6. / Golovkova M.S., Zakha-

- rov V.V., Lifshits M.Iu., Iakhno N.N. Primenenie neiromidina v terapii sosudistykh kognitivnykh narushenii raznoi vyrazhennosti. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2007; 107: 20–6. [in Russian]
43. Катунина Е.А. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта. РМЖ. 2008; 12: 1633–7. / Katunina E.A. Primenenie ipidakrina v vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta. RMZh. 2008; 12: 1633–7. [in Russian]
44. Козелкин А.А., Медведкова С.А., Ревенько А.В., Кузнецов А.А. Этапная реабилитация постинсультных больных с когнитивными расстройствами. Укр. неврологический журн. 2008; 2: 4–11. / Kozelkin A.A., Medvedkova S.A., Reven'ko A.V., Kuznetsov A.A. Etapnaia reabilitatsiia postinsul'tnykh bol'nykh s kognitivnymi rasstroistvami. Ukr. nevrologicheskii zhurn. 2008; 2: 4–11. [in Russian]
45. Мищенко Т.С. Нейромидин в терапии когнитивных нарушений у постинсультных больных. Укр. вістн. психоневр. 2008; 16 (3): 12–5. / Mishchenko T.S. Neiromidin v terapii kognitivnykh narushenii u postinsul'tnykh bol'nykh. Ukr. vistn. psikhonevr. 2008; 16 (3): 12–5. [in Russian]
46. Freo U, Pizzolato G, Dam M et al. A short review of cognitive and functional neuroimaging studies of cholinergic drugs: implications for therapeutic potentials. J Neural Transm 2002; 109: 857–70.
-

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костенко Елена Владимировна – д-р мед. наук, доц. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», вед. науч. сотр., рук. филиала №7 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ. E-mail: ekostenko58@mail.ru

Петрова Людмила Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием мед. реабилитации филиала №7 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ. E-mail: beloffa@yandex.ru