

УДК 616.831-005.4:616.89-008.45-009.81-085

DOI: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110862

Насонова Т.І.¹, Клименко О.В.¹, Колосова Т.В.¹, Горева Г.В.¹, Слободін Т.М.¹,
Головченко Ю.І.¹, Тишкевич О.В.², Рябіченко Т.М.², Курочкин І.В.², Бугайов Ю.А.²¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Київська міська клінічна лікарня № 9, м. Київ, Україна

Оптимізація лікування моторних і когнітивних розладів при ішемічному інсульті

Резюме. Актуальність. Актуальність проблеми лікування моторних і когнітивних функцій пов'язана з високою інвалідизацією й смертністю внаслідок ішемічного інсульту [1]. Пріоритетними напрямками лікування гострого ішемічного інсульту є: відновлення рухових функцій, профілактика спастичності, адаптація пацієнта з урахуванням наявного неврологічного дефіциту, корекція мовлення, порушень ковтання, когніції та тазових розладів. Порушення функції руки, а також взаємозв'язок із когнітивними порушеннями внаслідок інсульту недостатньо висвітлені в літературі й потребують подальшого вивчення [6].

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність та безпечність застосування комбінації препаратів Армадін® і Ренейро® в ранньому відновному періоді гострого ішемічного інсульту, вплив даної церебропротективної комбінації на відновлення втрачених функцій, дисфункцію паретичної руки та когнітивні функції, а також визначити стан когнітивних функцій залежно від ступеня парезу верхньої кінцівки.

Матеріали та методи. Основну групу становили 30 пацієнтів (16 жінок та 14 чоловіків) віком від 53 до 79 років (у середньому $66,0 \pm 4,2$ року), які перебували в ранньому відновному періоді інсульту. Пацієнти основної групи крім базового лікування отримували комбінацію Армадін® + Ренейро®. Контрольну групу становили 28 хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту віком від 54 до 76 років (середній вік $63,0 \pm 3,8$ року), які отримували лише стандартне лікування. Тяжкість інсульту визначали за шкалою NIHSS, аналіз тривалості та оборотності неврологічного дефіциту виконували за шкалою Бартел, динаміки рухових неврологічних порушень — за 6-бальною шкалою R. Braddom (1996). Когнітивний дефіцит визначали за допомогою шкали MoCA. **Результати.** За шкалою NIHSS визначалась позитивна динаміка після лікування в обох групах, але в групі, що приймала комбінацію нейропротективних препаратів Армадін® + Ренейро®, ступінь покращення за шкалою NIHSS був вірогідно ($p < 0,05$) вищим порівняно з показниками групи, у якій комбінація церебропротекторів не призначалась. Відновлення втрачених функцій у паретичних кінцівках протягом перших 14 днів і рівня повсякденної активності за шкалою Бартел відбувалося статистично вірогідно ($p < 0,05$) швидше в пацієнтів основної групи порівняно з контрольною, особливо це стосується відновлення функції руки й кисті, що дозволяє опосередковано судити про покращення якості життя в цих хворих. Аналіз стану когнітивних функцій за шкалою MoCA виявив, що в пацієнтів основної групи визначалось статистично вірогідне ($p < 0,05$) покращення когнітивних функцій на 0,5 бала порівняно з групою, у якій не призначались церебропротектори. Визначено кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,57$): зменшення сили верхньої кінцівки супроводжувалось зниженням когнітивних функцій за шкалою MoCA ($p < 0,05$). При цьому не було виявлено статистично вірогідної залежності зменшення сили руки або зниження когнітивних функцій від розміру інфаркту мозку. Комбінація препаратів Армадін® і Ренейро® показала себе як безпечний лікарський засіб для терапії хворих після гострого ішемічного інсульту. Комбінація препаратів не викликала значної побічної дії. **Висновки.** У результаті отриманого лікування з використанням комбінації препаратів Армадін® і Ренейро® в пацієнтів, які перенесли гострий

ішемічний інсульт, виявлено статистично вірогідно ($p < 0,05$) більш швидке відновлення моторних і когнітивних функцій, насамперед у вигляді покращення функцій руки й пам'яті, порівняно з групою, у якій комбінація препаратів не застосовувалась. Отже, з огляду на позитивний ефект комбінації препаратів Армадін® і Ренейро® перспективним є її застосування в складі комплексного лікування ішемічного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт; моторні розлади; когнітивні розлади

Вступ

Лікування та профілактика ішемічного інсульту — пріоритетний напрямок сучасної ангіоневрології. Це пов'язано з тим, що інсульт лідирує у структурі захворюваності й смертності нарівні з іншими кардіальними та онкологічними захворюваннями. За ступенем поширеності інсульт вважають найбільш значущою причиною захворюваності й тривалої непрацездатності. Крім того, інсульт є другою за поширеністю причиною деменції, найчастішою причиною епілепсії в дорослих і частою причиною депресії [1]. Між тим існують великі розбіжності щодо поширеності захворюваності й смертності між країнами Східної та Західної Європи [1]. У Східній Європі визначається значно більша кількість факторів ризику інсульту, більш високий рівень артеріальної гіпертензії. Усе це сприяє розвитку великої кількості тяжких інсультів серед населення Східної Європи.

Якість медичної допомоги при інсульті може й повинна бути покращена. Завдяки впровадженню ефективних лікувальних методів летальність у розвинених країнах доволі впевнено знижується, але смертність при цьому має тенденцію до росту, що обумовлено старінням населення [2].

Результат лікування гострого порушення мозкового кровообігу залежить від швидкості та ефективності надання допомоги хворому. Застосовується поняття терапевтичного вікна — це час (максимум 4,5 години, а краще — три години) після інсульту, найбільш сприятливий для повного відновлення функцій мозку за рахунок прилеглих тканин — зони пенумбри (там, де вже стався інсульт, тканина гине за хвилини). У зоні пенумбри кровотік (хоч і знижений, але ще існує) може бути відновлений, і тут велике значення має час початку лікування — терапевтичне вікно. Тому екстрена госпіталізація хворого в спеціалізований інсультний центр, проведення реканалізації судини, що постраждали, активна комплексна терапія й рання реабілітація дозволяють порятувати хворого й навіть максимально знизити ризик повторних гострих судинних подій у подальшому [3].

Лікар стаціонару та поліклініки, де в подальшому спостерігається хворий після інсульту, визначає пріоритетні напрямки лікування ускладнень гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). Це насамперед профілактика спастичності, адаптація пацієнта з урахуванням наявного неврологічного дефіциту, корекція мовлення, порушень ковтання, когніції та тазових розладів [5], але зазвичай основні зусилля лікарів направлені на відновлення рухових функцій у хворого після інсульту, ходи. Адже Гельсінгборзька декларація (1995), що була розроблена експертами ВООЗ, зазначає, що понад 70 % пацієнтів, які вижили після інсульту, повинні бути не-

залежними в повсякденному житті через 3 місяці від початку захворювання. Міжнародний досвід доводить, що ефективність лікування інсульту перш за все визначається тим, як хворого лікували в гострий період [13].

Однією з найважливіших причин втрати дієздатності внаслідок інсульту є порушення функції руки, що зустрічається в 70 % пацієнтів, які перенесли ГПМК [7, 8]. Тільки в 20 % хворих функція верхньої кінцівки відновлюється повністю [6]. У літературі існують різні думки стосовно дисфункції руки й кисті при інсульті. З точки зору ряду авторів патологічна спастичність утруднює виконання звичних рухів, відновлення побутових навичок і зменшує реабілітаційний потенціал пацієнта [6]. Інша причина — це сенсорний дефіцит. За даними різних авторів, чутливі розлади визначаються в 11–85 % хворих з інсультном [6, 9, 10]. Науковці вважають, що в пацієнтів частіше визначається неповна втрата чутливості. Страждає больова, температурна, тактильна, глибока чутливість, дискримінаційне й тривимірно-просторове відчуття. Сенсорна недостатність негативно впливає на вільні рухи рук, особливо слід відзначити неможливість схопити потрібні речі без контролю зору. Сенсорний дефіцит може сприяти інактивації руки (феномен «привченого невикористання»), що вторинно сприяє погіршенню її моторної функції. Було доведено, що за наявності чутливих розладів відновлення функції руки погіршується [10].

Часто причиною порушення функції верхньої кінцівки при інсульті є атаксія. У структурі атаксій при інсульті в 67,1 % зустрічається геміатаксія, а в 32,9 % випадків — моноатаксія. Ізольована атаксія руки зустрічається в 5 разів частіше, ніж ноги [6, 11].

Крім вказаних причин, дисфункція верхньої кінцівки визначається також у хворих із синдромом «дизартрія — незручна рука». Даний синдром визначають у 2–16 % випадків лакунарних інсультів [6, 12], він характеризується поєднанням незначної слабкості в руці з пожвавленням сухожилкових рефлексів, появою патологічних знаків Бабінського на тій же стороні, слабкістю лицьових м'язів, дизартрією й дисфагією [6]. Інколи цей синдром називають «атактичний геміпарез». Показано, що у хворих із синдромом «дизартрія — незручна рука» функціональні розлади після інсульту відновлюються краще, ніж у хворих з іншими лакунарними й великовогнищевими інсультами, оскільки неврологічний дефіцит у них регресує майже в половині випадків на момент виписки зі стаціонару [6].

Ще одна з причин дисфункції верхньої кінцівки у пацієнтів із ГПМК — апраксія. Апраксія зустрічається в 30 % випадків гострого періоду ГПМК. Порушення праксису рук обмежують виконання більшості побутових дій (прийом їжі, одягання, гігієна та ін.) [6].

Крім порушення моторних функцій, відомо про розвиток когнітивних розладів у пацієнтів у ранній та пізній відновний період, а також післяінсультної деменції. Когнітивні порушення можуть виникнути не тільки при великих ураженнях кіркових ділянок, а й при підкіркових осередках у функціонально значимих зонах. Крім того, когнітивний дефіцит може бути обумовлений не лише самим інсультом. Часто ГПМК посилює порушення дегенеративного характеру, що існували у хворого до інсульту. Так, у літературі є дані, що в 50 % випадків інсульт демаскує прихований нейродегенеративний процес [5].

Між тим порушення функції руки, а також взаємозв'язок із когнітивними порушеннями внаслідок інсульту недостатньо висвітлені в літературі й потребують подальшого вивчення.

Пошук лікарських засобів, що допоможуть зберегти та відновити ушкоджену мозкову тканину, триває. Сучасну ангіоневрологію ми не можемо уявити без церебропротекції. Відомо, що при інсульті виникає каскад біохімічних процесів, який включає порушення мембрани клітин, іонного транспорту, прогресуючий протеоліз, розлади функціональної взаємодії нейро-медіаторів, індукцію апоптозу та інші. Усі ці процеси в кінцевому результаті призводять до гибелі нервових клітин [3].

Сучасна корекція всього блоку патофізіологічних розладів, що виникають при гострому інсульті, потребує раннього застосування комплексної церебропротекції (допомоги мозку) або цитопротекції (підтримки клітин), яка повинна впливати на всі ланки етіопатогенезу, і насамперед на ранні етапи ішемічного каскаду (гіпоксію, ішемію, глутамат-кальцієвий комплекс, оксидативний стрес) [4].

Нейропротекцію умовно поділяють на первинну й вторинну. Первинна нейропротекція направлена на переривання швидких механізмів глутамат-кальцієвого каскаду. Вторинна нейропротекція спрямована на переривання механізмів відстроченої смерті клітин у зоні пенумбри, може бути розпочата пізніше, через 3–6 годин з моменту розвитку інсульту, і повинна тривати як мінімум 7–10 днів. Вторинна нейропротекція включає застосування препаратів, що блокують локальну запальну реакцію, покращують трофічне забезпечення та запобігають апоптозу. Одночасно проводиться репаративна терапія, спрямована на покращання пластичності здорової тканини навколо інфаркту головного мозку, активацію утворення полісинаптичних зв'язків, збільшення щільності рецепторів [3].

Серед препаратів, які рекомендуються для лікування в гострий період ішемічного інсульту й у період реабілітації як церебропротектори, нашу увагу привернула комбінація двох препаратів вітчизняного виробництва («Мікрохім»): Армадін® (2-етил-6-метил-гідроксипіридину сукцинат) і Ренеїро® (холіну альфосцерат). Обидва препарати вже тривалий час використовуються на фармацевтичному ринку України, зарекомендували себе як безпечні лікарські засоби й відзначаються нейропротективною дією.

Ренеїро® (холіну альфосцерат) належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Холіну альфосцерат має нейропротективну дію, покращує функцію рецепторів і синаптичну передачу, церебральний кровотік, посилює метаболічні процеси в ЦНС, активує структури ретикулярної формації головного мозку. Ці властивості визначають можливість застосування препарату Ренеїро® при захворюваннях, що супроводжуються недостатністю ацетилхоліну або порушенням холінергічної передачі, у тому числі при когнітивних порушеннях. Холіну альфосцерат, що є попередником ацетилхоліну й фосфатидилхоліну, в організмі під дією ферментів холіну альфосцерату розщеплюється на холін і гліцерофосфат. Потім холін використовується в синтезі ацетилхоліну — одного з основних медіаторів нервової системи. У структурі холіну альфосцерату міститься 40,5 % захищеного холіну, який має електричну нейтральність, що сприяє проникненню холіну через гематоенцефалічний бар'єр (його вміст у головному мозку досягає 45 % від його концентрації в сироватці крові) [5].

Інший препарат, Армадін® (2-етил-6-метил-гідроксипіридину сукцинат) є похідним двох молекул — емоксипіну і янтарної кислоти, маючи структурну схожість з піридоксином, полегшує внутрішньоклітинне проникнення янтарної кислоти, тим самим сприяючи відновленню енергопродуруючої функції мітохондрій. Армадін® характеризується антиоксидантною, антигіпоксичною, ноотропною, транквілізуючою та вегетостабілізуючою дією. Крім того, він впливає на нейротрансмітерну систему, підвищуючи концентрацію дофаміну в головному мозку й рівень ГАМК.

Результати деяких досліджень показали, що регрес неврологічного дефіциту після інсульту відбувався швидше при проведенні реабілітаційних заходів на тлі комбінованої терапії, що включає холіну альфосцерат і етилметилгідроксипіридину сукцинат [5].

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність та безпечність застосування комбінації препаратів Армадін® і Ренеїро® в ранньому відновному періоді гострого ішемічного інсульту, вплив даної церебропротективної комбінації на відновлення втрачених функцій, дисфункцію паретичної руки та когнітивні функції, а також визначити стан когнітивних функцій залежно від ступеня парезу верхньої кінцівки.

Матеріали та методи

У відкрите порівняльне контрольоване дослідження на базі неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 9 були включені 30 пацієнтів (16 жінок та 14 чоловіків) віком від 53 до 79 років (у середньому $66,0 \pm 4,2$ року), що перебували в ранньому відновному періоді інсульту, вони сформували основну групу. Пацієнти основної групи крім базового лікування отримували комбінацію Армадін® + Ренеїро®. Контрольну групу становили 28 хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту віком від 54 до 76 років (середній вік $63,0 \pm 3,8$ року), які отримували лише стандартне лікування.

Пацієнти обох груп отримували терапію, що була максимально уніфікована й включала прийом діуретиків, гіпотензивних, цукрознижуючих, кардіальних, антиагрегантних та інших препаратів. У період лікування не призначали психотропні засоби. Крім того, пацієнти основної групи отримували комбінацію препаратів Армадін® і Ренейро® за такою схемою: Армадін® 400 мг в/в краплинно на 100 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу перші 3 дні, потім по 200 мг в/в або в/м 2 рази на добу 7 днів. Ренейро® призначали в дозі 1,0 г (4 мл — 1 амп.) в/в краплинно на 200 мл фізіологічного розчину протягом 10 днів. Після завершення парентерального курсу терапії із застосуванням препаратів Армадін® та Ренейро® пацієнти отримували в складі комплексної терапії (базисна) таблетки Армадін® лонг 300 мг двічі на добу (вранці та ввечері) протягом усього часу перебування в стаціонарі та рекомендацію продовжити прийом препарату Армадін® лонг 300 мг вранці та ввечері ще протягом 4 тижнів після переведення на амбулаторне лікування.

Діагноз пацієнтам підтверджували на підставі даних клініко-неврологічного обстеження, критеріїв TOAST (визначення типу інсульту), магнітно-резонансної томографії, лабораторних методів дослідження. Проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію та контроль артеріального тиску.

Тяжкість інсульту визначали за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS). Аналіз тривалості та оборотності неврологічного дефіциту проводили за індексом Бартел. Динаміку рухових неврологічних порушень визначали за 6-бальною шкалою R. Braddom (1996). Оцінку проводили двічі: на момент госпіталізації та при виписці.

Протягом перебування пацієнтів у стаціонарі фіксувалися неврологічні та соматичні ускладнення.

Когнітивний дефіцит визначали за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA). Анкетування проводили після стабілізації стану хворого, але не раніше ніж на 5-ту добу від початку інсульту, і другий раз — після закінчення лікування.

Клінічну оцінку, лабораторні показники визначали в 1-й та 14-й день лікування.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою сучасних методів математичного аналізу з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0 та Excel 2003. Як критерій вірогідності відхилення показників використовували параметричний критерій Стьюдента і непараметричний критерій U (Вілкоксона — Манна — Уїтні).

Результати

Згідно з даними шкали NIHSS, медіана (Me) неврологічного дефіциту на першому огляді в основній групі становила 6 [3; 7,5] балів, у контрольній групі — 5 [2; 6,75] балів. Це свідчить, що в пацієнтів, які були включені в дослідження, клінічно визначались легка й середньої тяжкості форма інсульту. У табл. 1 показана динаміка неврологічних змін згідно зі шкалою NIHSS до та після лікування в основній та контрольній групах.

Як видно з даних табл. 1, за шкалою NIHSS визначалась позитивна динаміка після лікування в основній і контрольній групах. Різниця між показниками до та після лікування в групі, що приймала комбінацію нейропротективних препаратів Армадін® + Ренейро®, становила 3 бали, а в групі контролю — 1,75 бала. Тобто ступінь покращення за шкалою NIHSS вірогідно ($p < 0,05$) був вищим у групі, у якій пацієнти додатково приймали комбінацію церебропротекторів, порівняно з контрольною групою.

Дані табл. 2 свідчать, що загалом процес відновлення втрачених функцій у паретичних кінцівках протягом перших 14 діб перебігає швидше в пацієнтів основної групи. Особливо це стосується відновлення функції руки й кисті, де різниця між 1-ю й 14-ю добою в кожній групі та між групами досягла ступеня вірогідності ($\chi^2_1 = 15,6$, $\phi = 1,5$, $p < 0,05$).

Як первинна кінцева точка дослідження виступала комбінована оцінка змін значень індексу Бартел. Індекс Бартел застосовують для визначення порушень життєдіяльності, незалежності хворого від сторонньої допомоги, особливо найбільш загальних, із рутинної діяльності людини, як, наприклад, прийом їжі, персональний туалет, одягання, пересування та ін. Результати змін до та після лікування наведені в табл. 3.

Як свідчать дані табл. 3, рівень повсякденної активності в групі, що приймала комбінацію Армадін® + Ренейро®, був вищим, що дозволяє опосередковано судити про покращення якості життя в цих хворих.

Тобто в пацієнтів із ГПМК обох груп показник індекс Бартел знаходився у межах помірної залежності (61–90 балів) пацієнта від сторонньої допомоги на початку захворювання. У пацієнтів в групі, яка приймала комбінацію Армадін® + Ренейро®, вірогідно кращими були досягнення незалежності при користуванні туалетом порівняно з групою пацієнтів, які не отримували церебропротектори. Так, серед пацієнтів основної групи $73,26 \pm 9,50$ % хворих досягли незалежності при користуванні туалетом, тоді як у групі порівняння лише $66,6 \pm 6,5$ % хворих змогли користуватись туалетом самостійно ($p < 0,05$).

У багатьох хворих, які перенесли ішемічний інсульт, у ранній період розвиваються ускладнення, що є основними причинами смерті та суттєво впливають на ступінь інвалідизації і, відповідно, якість життя. Іноді всі зусилля, що були витрачені на збереження життя в перші добу-дві, виявляються марними у зв'язку з розвитком гострих ускладнень. Тому в останні роки догляду в спеціалізованих центрах з лікування гострих інсультів приділяється таке велике значення. Результати вивчення частоти розвитку найбільш поширених післяінсультних соматичних та неврологічних ускладнень протягом перебування в неврологічному стаціонарі з приводу ішемічних інсультів у пацієнтів наведені в табл. 4.

Число випадків інфекції сечовивідних шляхів і пролежнів у групі пацієнтів, у якій не застосовувались Армадін® і Ренейро®, збільшилось на 14-ту добу порівняно з пацієнтами основної групи. У зв'язку з невеликою кількістю хворих неможливо оцінити статистичну вірогідність отриманих даних.

Таблиця 1. Динаміка показників за шкалою NIHSS

Шкала NIHSS (бали)	Основна група (n = 30)		Контрольна група (n = 28)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Me [Q ₁ ; Q ₃]	6 [3; 7,5]	3 [2,5; 4,5]*	5 [2; 6,75]	3,25 [1,5; 4,5]

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з показником за шкалою NIHSS до лікування.

Таблиця 2. Динаміка рухових неврологічних порушень (за шкалою Braddom R.) у пацієнтів з ішемічним інсультом (бали)

Парез	Основна група (n = 30)		Контрольна група (n = 28)	
	1-ша доба	14-та доба	1-ша доба	14-та доба
Права рука	3,52 ± 0,18	4,54 ± 0,24*	3,65 ± 0,20	3,98 ± 0,20
Права кисть	3,65 ± 0,21	4,58 ± 0,24*	3,28 ± 0,22	4,06 ± 0,18
Права нога	3,44 ± 0,22	4,10 ± 0,21	3,30 ± 0,22	4,28 ± 0,16
Права стопа	3,40 ± 0,12	4,06 ± 0,18	3,33 ± 0,12	4,26 ± 0,18
Ліва рука	3,50 ± 0,22	4,26 ± 0,24*	3,47 ± 0,18	3,92 ± 0,12
Ліва кисть	3,66 ± 0,18	4,30 ± 0,26*	3,67 ± 0,24	3,90 ± 0,19
Ліва нога	3,60 ± 0,25	4,10 ± 0,24	3,70 ± 0,28	4,40 ± 0,12
Ліва стопа	3,50 ± 0,17	4,1 ± 0,6	3,49 ± 0,30	4,35 ± 0,14

Примітка: * – $p < 0,05$, вірогідно значуща різниця порівняно з показниками контрольної групи після лікування.

Таблиця 3. Динаміка індексу Бартел за результатами лікування

Індекс Бартел (бали)	Основна група (n = 30)		Контрольна група (n = 28)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Me [Q ₁ ; Q ₃]	69,8 [30,2; 78,5]	77,5 [44; 81,5]*	71,2 [42,5; 78,5]	75,4 [46; 77,5]

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування в одній групі.

Таблиця 4. Частота ускладнень ішемічного інсульту під час перебування в стаціонарі в пацієнтів основної та контрольної груп

Ускладнення	Основна група (n = 30)		Контрольна група (n = 28)	
	5-та доба	14-та доба	5-та доба	14-та доба
Пневмонія	2	1	5	3
Інфекції сечовивідних шляхів	1	2	3	5
Набряк мозку	2	0	2	0
Пролежні	2	3	4	5
Тромбоз глибоких вен	0	0	0	1
Повторний інсульт	0	0	0	0

Таблиця 5. Результати нейропсихологічного тестування за шкалою MoCA (бали)

Анкетування	Основна група (n = 30)					Контрольна група (n = 28)				
	Min	Max	Me	Q ₁	Q ₃	Min	Max	Me	Q ₁	Q ₃
Перше	16,0	25,0	21,5	20,5	23,5	19,0	27,0	22,0	21,5	24,0
Друге	18,0	25,0	22,0*	20,5	24,5	19,0	28,0	22,0	21,0	25,0

Примітка: * – $p < 0,05$, вірогідні відмінності порівняно з результатами першого тестування.

Таблиця 6. Показники когнітивних функцій пацієнтів залежно від порушення функції руки

Шкала MoCA	Сила кисті < 3 бали (n = 16)	Сила кисті > 3 бали (n = 32)
Me [Q ₁ ; Q ₃]	20 [18; 21,5]*	21 [19,5; 22,5]

Примітка: * – $p < 0,05$, статистично значуща різниця порівняно з групою пацієнтів, у яких сила кисті > 3 бали.

Аналіз стану когнітивних функцій за шкалою MoCA виявив, що в пацієнтів основної групи порівняно з контрольною після лікування визначалось статистично вірогідне ($p < 0,05$) покращення когнітивних функцій на 0,5 бала.

Проведено кореляційний аналіз між показниками когнітивних функцій за шкалою MoCA і порушенням функції руки. Для цього пацієнтів було поділено на 2 групи: 1-ша група — пацієнти, у яких сила в паретичній кисті була < 3 бали і 2-га група — пацієнти з силою в паретичній кисті > 3 бали. Окремо в кожній групі проводили нейропсихологічне тестування. Результати наведені в табл. 6.

У пацієнтів із силою кисті < 3 бали в ранньому відновному післяінсультному періоді рівень когнітивних функцій за шкалою MoCA становив $Me = 20$ [$Q_1 = 18$; $Q_3 = 21,5$], а в пацієнтів із силою кисті > 3 бали в ранньому відновному післяінсультному періоді рівень когнітивних функцій за шкалою MoCA становив $Me = 21$ [$Q_1 = 19,5$; $Q_3 = 22,5$]. Визначена кореляційна залежність помірної сили ($r = 0,57$): зменшення сили верхньої кінцівки супроводжувалось зниженням когнітивних функцій за шкалою MoCA ($p < 0,05$).

Обговорення

Дослідження впливу комбінації препаратів Армадін® і Ренеїро® в ранньому періоді гострого ішемічного інсульту на відновлення моторних функцій та когнітивні показники виявило, що в пацієнтів, які отримували в лікуванні комбінацію препаратів Армадін® і Ренеїро®, процес покращення перебігав швидше. За шкалою NIHSS визначався вірогідно ($p < 0,05$) вищий показник у групі, у якій пацієнти додатково приймали комбінацію церебропротекторів, порівняно з контрольною групою. Крім того, визначалось відновлення моторики в кінцівках у групі, що приймала Армадін® і Ренеїро®. Особливо це стосувалось моторної функції паретичної руки й кисті: між показниками основної й контрольної груп після лікування визначалась статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$).

Клінічними особливостями моторних і когнітивних розладів відновного періоду визначено взаємозв'язок парезу руки й когнітивної дисфункції: тяжкість парезу верхньої кінцівки супроводжувалась більш вираженим когнітивним дефіцитом. Показник кореляційного зв'язку був середньої сили. Можна припустити, що причиною такого результату могла бути наявність у пацієнтів, у яких більшою мірою було збережено функцію руки, меншого за розмірами інфаркту мозку. Але за результатами аналізу показників магнітно-резонансної томографії такий висновок не було зроблено, тому це питання потребує подальшого вивчення.

Після проведеного лікування в пацієнтів, які отримували Армадін® і Ренеїро®, показник когнітивних функцій за шкалою MoCA збільшився на 0,5 бала на противагу пацієнтам, які не отримували додаткове церебропротективне лікування, у яких показник за шкалою MoCA залишився на попередньому рівні. У групі, у якій пацієнти отримували комбінацію

Армадін® і Ренеїро®, рівень повсякденної активності за шкалою Бартел підвищився вірогідно більше ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

Отримані результати можна пояснити вірогідним впливом комбінації Армадін® і Ренеїро® на втрачені внаслідок інсульту функції.

Ймовірно, холіну альфосцерат (складова Ренеїро®) як носій холіну й попередній агент фосфатидилхоліну чинить нейропротективну дію, адже відомо, що він покращує функцію рецепторів і синаптичну передачу, церебральний кровотік, посилює метаболічні процеси в ЦНС і активує структури ретикулярної формації головного мозку, впливає на фосфоліпідний склад мембран нейронів і покращує їх пластичність. Препарат також, можливо, має іншу дію. В усіх дослідженнях, що були проведені за участю як тварин [14], так і пацієнтів з когнітивними порушеннями, були отримані позитивні результати. Препарат покращував пам'ять, орієнтацію, концентрацію уваги, зменшував порушення мовлення. Крім того, препарат покращував соматичний стан пацієнтів, настрої та усував емоційну лабільність.

Ренеїро® також добре поєднується з іншими препаратами, що покращують функцію головного мозку. Комбінація з Армадіном® показала добру взаємодію двох молекул. Армадін® здатен пригнічувати оксидативний стрес, який вважають основним фактором патогенезу більшості нейродегенеративних захворювань (хвороба Альцгеймера, Паркінсона, деменція, епілепсія тощо), а також соматичних захворювань: атеросклерозу, ішемічних захворювань міокарда, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та ін. [14]. Янтарна кислота, яку містить Армадін®, бере участь у синтезі АТФ. Армадін® оптимізує енергосинтезуючі функції мітохондрій в умовах гіпоксії, сприяє покращенню структурних і функціональних властивостей клітинних мембран, а також сприяє підвищенню запасів дофаміну в головному мозку. Армадін® знижує вміст ліпопротеїдів низької щільності й тригліцеридів у крові, інгібує агрегацію тромбоцитів, покращує мікроциркуляцію й реологічні властивості крові і тим самим покращує кровопостачання мозку [14].

Можна припустити, що при поєднанні ці препарати посилювали дію один одного й у кінцевому результаті шляхом впливу на мембрану, енергію клітин і нейротрансмітери привели до позитивного результату в лікуванні моторики й когнітивних розладів.

Комбінація препаратів Армадін® і Ренеїро® показала себе як безпечний лікарський засіб для лікування хворих після гострого ішемічного інсульту. Комбінація препаратів добре переносилась, не викликала значної побічної дії. Усі пацієнти отримали лікування в повному обсязі, відмови від призначання не було. Пацієнти, які брали участь у дослідженні, оцінили результат лікування як добрий і задовільний.

Висновки

1. У результаті отриманого лікування з використанням комбінації препаратів Армадін® і Ренеїро® в пацієнтів, які перенесли гострий ішемічний інсульт,

відбулося відновлення моторних функцій, насамперед у вигляді покращення функції руки.

2. У пацієнтів, які отримували у складі комплексного лікування комбінацію препаратів Армадін® і Ренеїро®, статистично вірогідно відбувалося зменшення когнітивних порушень.

3. Визначався кореляційний зв'язок середньої сили між порушенням функції руки й зниженням когнітивних функцій. Не було виявлено статистично вірогідної залежності зменшення сили руки й когнітивних функцій від розміру інфаркту мозку.

4. Визначена добра переносимість комбінації препаратів Армадін® і Ренеїро® і відсутність суттєвих побічних ефектів.

Отже, з огляду на позитивний ефект комбінації препаратів Армадін® і Ренеїро® перспективним є її застосування у складі комплексного лікування ГПМК.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Ведение больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (Рекомендации Исполнительного комитета Европейской организации по проблемам инсульта (ESO) и Авторского комитета ESO, 2008 год) // Мистецтво лікування. — 2008. — № 10(56). — С. 23-32.
2. Гуляев Д.В. Политика здравоохранения в борьбе с инсультом: из опыта развитых стран [Электронный ресурс] / Д.В. Гуляев // Therapia. — Режим доступа: <http://therapia.ua/therapia/2007/01/politika-zdravookhraneniya-v-borbe-s-insultom-iz-opyta-razvitykh-stran>
3. Никонов В.В. Старые и новые идеи в церебропротекции ишемического инсульта (предварительное сообщение) / В.В. Никонов, И.В. Савицкая // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 6(13). — С. 53-57.
4. Алгоритмы терапии острого инсульта [Электронный ресурс] / С.А. Румянцева, А.И. Федин, В.В. Афанасьев [и др.]. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12845>
5. Чуприна С.Е. Реабилитация постинсультного пациента: роль врача общей практики (врача-терапевта) / С.Е. Чуприна, О.В. Небогина // РМЖ. — 2017. — № 9. — С. 579-584.

6. Калинина С.Я. Нарушение функции руки в клинической картине инсульта [Электронный ресурс] / С.Я. Калинина, Т.Н. Семенова, В.Г. Григорьева. — Режим доступа: <http://pmarchive.ru/narushenie-funkcii-ruki-v-klinicheskoy-kartine-insulta/>

7. Meyer S., Karttunen A.H., Thijs V. et al. How do somatosensory deficits in the arm and hand relate to upper limb impairment, activity, and participation problems after stroke? A systematic review / Meyer S., Karttunen A.H., Thijs V. et al. // Phys. Ther. — 2014. — № 94(9). — P. 1220-1231.

8. Coupar F. Simultaneous bilateral training for improving arm function after stroke / Coupar F., Pollock A., van Wijck F., Morris J. et al. // The Cochrane Collaboration. — 2010 — № 14(4). — P. 1-64.

9. Carey L.M. Sensory loss in stroke patients: effective training of tactile and proprioceptive discrimination / Carey L.M., Matyas T.A., Oke L.E. // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1993 — № 74(6). — P. 602-611.

10. Hsiu-Yun H. Clinical application of computerized evaluation and re-education biofeedback prototype for sensorimotor control of the hand in stroke patients / Hsiu-Yun H., Cheng-Feng L., Fong-Chin S. et al. // Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. — 2012. — № 9(26). — P. 1-9.

11. Deluca C. Hemi- and monoataxia in cerebellar hemispheres and peduncles stroke lesions: topographical correlations / Deluca C., Moretto G., DiMatteo A., Cappellari M. et al. // Cerebellum. — 2012 — № 11(4). — P. 917-924.

12. Arboix A. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts / Arboix A., Martí-Vilalta J.L., Garcia J.H. // Stroke. — 1990. — № 21(6). — P. 842-847.

13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

14. Ушкалова Е.А. Применение холина альфосцерата и его комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом в терапии соматических больных когнитивными расстройствами [Электронный ресурс] / Е.А. Ушкалова, А.В. Ушкалова. — Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Primenenie-holina-alfoscerata-i-ego-kombinacii-s-etilmetilgidroksipiridina-sukcinatom-v-terapii-somaticheskikh-bolnyh-s-kognitivnymi-rasstroistvami.html>

Отримано 24.07.2017 ■

Насонова Т.И.¹, Клименко А.В.¹, Колосова Т.В.¹, Горева Г.В.¹, Слободин Т.Н.¹, Головченко Ю.И.¹, Тышкевич Е.В.², Рябиченко Т.М.², Курочкин И.В.², Бугаев Ю.А.²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Киевская городская клиническая больница № 9, г. Киев, Украина

Оптимизация лечения моторных и когнитивных нарушений при ишемическом инсульте

Резюме. *Актуальность.* Актуальность проблемы лечения моторных и когнитивных функций связана с высокой инвалидизацией и смертностью вследствие ишемического инсульта. Приоритетными направлениями лечения острого ишемического инсульта являются: восстановление двигательных функций, профилактика спастичности, адаптация пациента с учетом неврологического дефицита, коррекция речи, нарушения глотания, когниции и тазовых расстройств. Нарушение функции руки, а также взаимосвязь с когнитивными нарушениями вследствие инсульта недостаточно освещены в литературе и требуют дальнейшего изучения. *Цель исследования:* изучить клиническую эффективность и безопасность

применения комбинации препаратов Армадін® и Ренеїро® в раннем восстановительном периоде острого ишемического инсульта, влияние данной церебропротективной комбинации на восстановление утраченных функций, дисфункции паретичной руки и когнитивных функций, а также определить состояние когнитивных функций в зависимости от степени пареза верхней конечности. *Материалы и методы.* Основную группу составляли 30 пациентов (16 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 53 до 79 лет (в среднем 66,0 ± 4,2 года), которые находились на лечении в раннем восстановительном периоде инсульта. Пациенты основной группы кроме базисного лечения получали комбинацию Армадін® + Ренеїро®. Контроль-

ную группу составили 28 больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в возрасте от 54 до 76 лет (средний возраст $63,0 \pm 3,8$ года), которые получали только стандартное лечение. Тяжесть инсульта определяли по шкале NIHSS, анализ длительности и обратимости неврологического дефицита осуществляли по шкале Бартел, динамики двигательных неврологических нарушений — по 6-балльной шкале R. Braddom (1996). Когнитивный дефицит определяли с помощью шкалы MoCA. **Результаты.** По шкале NIHSS определялась позитивная динамика после лечения в обеих группах, но в группе, в которой пациенты принимали комбинацию нейропротективных препаратов Армадин® + Ренеиро®, степень улучшения по шкале NIHSS была достоверно ($p < 0,05$) выше в сравнении с показателями группы, в которой комбинация церебропротекторов не назначалась. Восстановление утраченных функций в паретичных конечностях на протяжении первых 14 дней и уровня повседневной активности по шкале Бартел происходит статистически достоверно ($p < 0,05$) быстрее у пациентов основной группы в сравнении с контрольной, особенно это касается восстановления функции руки и кисти, которое позволяет косвенно судить об улучшении качества жизни этих больных. Анализ состояния когнитивных функций по шкале MoCA выявил, что у пациентов основной группы после лечения определялось статистически

достоверное ($p < 0,05$) улучшение когнитивных функций на 0,5 балла в сравнении с группой пациентов, в которой не назначались церебропротекторы. Выявлена корреляционная связь средней силы ($r = 0,57$): уменьшение силы верхней конечности сопровождалось снижением когнитивных функций по шкале MoCA ($p < 0,05$). При этом не было выявлено статистически достоверной зависимости уменьшения силы руки или снижения когнитивных функций от размера инфаркта мозга. Комбинация препаратов Армадин® и Ренеиро® показала себя как безопасное лечебное средство для терапии больных с острым ишемическим инсультом. Комбинация препаратов не оказывала существенного побочного действия. **Выводы.** В результате проведенного лечения с использованием комбинации препаратов Армадин® и Ренеиро® у пациентов с острым ишемическим инсультом выявлено статистически достоверно ($p < 0,05$) более быстрое восстановление моторных и когнитивных функций, особенно в виде улучшения функции руки и памяти, в сравнении с группой, в которой комбинация препаратов не использовалась. Таким образом, с учетом позитивного эффекта комбинации препаратов Армадин® и Ренеиро® перспективным является ее использование в составе комплексного лечения ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт; моторные нарушения; когнитивные нарушения

T.I. Nasonova¹, O.V. Klymenko¹, T.V. Kolosova¹, H.V. Horeva¹, T.M. Slobodin¹,
Yu.I. Holovchenko¹, O.V. Tyshkevich², T.M. Riabichenko², I.V. Kurochkyn², Yu.A. Buhayov²
¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
²Kyiv Municipal Clinical Hospital N 9, Kyiv, Ukraine

Optimizing the treatment of motor and cognitive disorders in ischemic stroke

Abstract. The urgency of the problem of treatment for motor and cognitive function disorders is associated with high disability and mortality due to ischemic stroke [1]. The key problems of acute ischemic stroke treatment are the following: restoration of motor functions, prevention of spasticity, adaptation of the patient in the view of the existing neurological deficiency, speech correction, swallowing, cognition and pelvic disorders. The arm function abnormalities, as well as the correlation with cognitive impairment due to stroke, are not sufficiently covered in the literature and require further study [6]. Objective: to study the clinical efficacy and safety of the combination of Armadin® and Reneuro® medications in the early recovery period of acute ischemic stroke, the effect of this cerebroprotective combination on the lost function recovery, dysfunction of the paretic arm and cognitive impairment, and also to determine the cognitive functions condition, depending on the degree of the upper limb paresis. **Materials and methods.** The main group consisted of 30 patients (16 women and 14 men) aged 53 to 79 years (average age 66.0 ± 4.2 years) who were in the early recovery period of the stroke. Patients in the main group, in addition to basic treatment, received treatment with the combination of Armadin® + Reneuro® medications. The control group consisted of 28 patients in the early recovery period of ischemic stroke aged 54 to 76 years (average age 63.0 ± 3.8 years) who received standard treatment only. The severity of stroke was determined according to the NIHSS, the analysis of the duration and reversal of the neurological deficit was performed according to the Barthel scale, and the dynamics of motor neurological disorders was determined according to a 6-point scale by R. Braddom (1996). Cognitive deficit was evaluated using the MoCA scale. **Results.** After treatment, there was determined a positive dynamics in both patients' groups according to the NIHSS, but the group receiving the combination of neuroprotective medications Armadin® + Reneuro® had a more significant

improvement ($p < 0.05$) according to the NIHSS, in comparison to the group where the cerebroprotective combination was not prescribed. Lost function recovery in the paretic limbs within the first 14 days and patients' daily activity level according to the Barthel scale proved to be statistically significant ($p < 0.05$) in most patients of the main group in comparison to the control group, especially in terms of arm and hand function recovery, allowing to judge indirectly about life quality improving in these patients. Analysis of the cognitive functions conditions according to the MoCA scale revealed the main group patients' statistically significant ($p < 0.05$) improvement in cognitive functions by 0.5 points in comparison to the group where cerebroprotectors were not prescribed. The correlation between average force ($r = 0.57$) was determined: reduction of the upper limb force was accompanied by a decrease in cognitive functions according to the MoCA scale ($p < 0.05$). At the same time, there was not statistically determined any significant dependency of the arm force or cognitive functions reduction on the degree of the cerebrovascular accident. The combination of Armadin® and Reneuro® medications has shown itself as a safe therapy for the patients' treatment after the acute ischemic stroke. The combination of medications did not cause significant side effects. **Conclusions.** As a result of the received treatment with the combination of Armadin® and Reneuro® medications, there was found out a statistically significant ($p < 0.05$) faster recovery of motor and cognitive functions in patients who suffered from acute ischemic stroke, improving the arm functions and memory, first of all, in comparison to the group where the combination of medications was not used. Thus, taking into account the positive effect of the combination of Armadin® and Reneuro® medications, we can consider it rather positive and recommend for using in the comprehensive treatment of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; motor disorders; cognitive dysfunction