

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

неврология и психиатрия №4, 2017



№

33

ТЕМА НОМЕРА

**«Инсульт:
лечение и вторичная
профилактика»**



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

XIV

www.veinconference.paininfo.ru

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



Реклама

Вейновские
Чтения

14-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А. М. Вейна

8–10 февраля
2018

Содержание

Тема номера «Инсульт: лечение и вторичная профилактика»

- Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Задача врачей и исследователей – продолжать наступление на позиции инсульта» 4
- П.Г. ШНЯКИН, Н.В. ИСАЕВА, И.Е. ЕРМАКОВА, Н.В. ЛИТВИНЮК,
Ю.О. КОВАЛЕВА, И.С. УСАТОВА
Анализ эффективности мероприятий по ознакомлению населения
с симптомами инсульта и алгоритмом действий при их возникновении 6
- В.В. ЗАХАРОВ, Е.Ю. КАЛИМЕЕВА
Нейропротективная терапия в остром и восстановительном периодах
ишемического инсульта 10
- О.Д. ОСТРОУМОВА, Г.Ф. ПИКСИНА, Е.Е. ПАВЛЕЕВА, В.М. ФОМИНА
Профилактика повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий:
фокус на эффективность и безопасность ривароксабана 18
- М.А. ЧЕРДАК
Патогенетические варианты когнитивных расстройств после инсульта
и возможности дифференцированной терапии 26

Лекции для врачей

- А.Б. ЛОКШИНА, В.В. ЗАХАРОВ
Лечение когнитивных расстройств при сосудистых заболеваниях
головного мозга 34
- О.Д. ОСТРОУМОВА, Т.М. ОСТРОУМОВА, В.А. ПЕРЕПЕЛОВ,
М.В. ВЕЛИЧКО
Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении ранних признаков
поражения головного мозга при артериальной гипертензии 44
- М.В. ЗАМЕРГРАД
Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение:
современные подходы к диагностике и лечению 52

Медицинский форум

- Место Церебролизина в реабилитации после ишемического инсульта 56

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Neurology and Psychiatry

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

Neurology

A.V. AMELIN, A.N. BARINOV,

VL. GOLUBEV, A.B. DANILOV,

G.Ye. IVANOVA, N.Ye. IVANOVA,

S.N. ILLARIOSHKIN, P.R. KAMCHATNOV,

S.V. KOTOV, M.L. KUKUSHKIN,

A.V. NAUMOV, O.S. LEVIN,

M.G. POLUEKTOV, V.A. SHIROKOV,

VI. SHMYRYOV, A.A. SKOROMETS,

I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA,

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS,

S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,

V.N. KRASNOV, N.G. NEZANANOV,

S.N. MOSOLOV, Yu.V. POPOV,

A.B. SMULEVICH,

A.S. TIGANOV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

Subject of the Issue 'Stroke: Therapy and Secondary Prevention'

Professor: V.V. ZAKHAROV:

'Task of Doctors and Researchers is to Continue the Attack on the Positions of Stroke' 4

P.G. SHNYAKIN, N.V. ISAYEVA, I.Ye. YERMAKOVA, N.V. LITVINIYUK,
Yu.O. KOVALEVA, I.S. USATOVA

Analysis of Measure Effectiveness of the Public Information
on the Stroke Symptoms and the First Aid Algorithm 6

V.V. ZAKHAROV, Ye.Yu. KALIMEYEVA

Neuroprotective Therapy in Acute and Recovery Period of Ischemic Stroke 10

O.D. OSTROUMOVA, G.F. PIKSINA, Ye.Ye. PAVLEYEVA, V.M. FOMINA
Prevention of Recurrent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation:

Focus on Rivaroxaban Efficacy and Safety 18

M.A. CHERDAK

Pathogenic Variants of Cognitive Disorders after Stroke
and Possibility of Differentiated Therapy 26

Clinical Lectures

A.B. LOKSHINA, V.V. ZAKHAROV

Cognitive Disorders Treatment in Vascular Diseases of the Brain 34

O.D. OSTROUMOVA, T.M. OSTROUMOVA, V.A. PEREPELOV, M.V. VELICHKO
Role of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Early Signs of Brain Damage
in Arterial Hypertension 44

M.V. ZAMERGRAD

Benign Paroxysmal Positional Vertigo:
Current Approaches to Diagnosis and Treatment 52

Medical Forum

Place of Cerebrolysin in Rehabilitation after Ischemic Stroke 56

Пятая юбилейная международная научно-практическая конференция

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

neuro2017.onfd.ru

22, 23 и 24 ноября 2017 года
Санкт-Петербург

СЕКЦИИ

- электромиография
- электроэнцефалография
- транскраниальная магнитная стимуляция
- вызванные потенциалы
- нейрореабилитация
- ультразвуковая диагностика
- биологическая обратная связь

МАСТЕР-КЛАССЫ

- электромиография
- транскраниальная магнитная стимуляция
- УЗИ нервов и мышц

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

Лобзин Ю. В. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, академик РАН,
директор ФГБУ НИИДИ ФМБА России

Программа и регистрация на сайте neuro2017.onfd.ru
Санкт-Петербург, пр. Медиков, д. 5,
культурно-деловой центр «Клуб Хаус»



Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Задача врачей и исследователей – продолжать наступление на позиции инсульта»



29 октября – Всемирный день борьбы с инсультом. Еще в 2004 г. Всемирная организация здравоохранения объявила инсульт глобальной эпидемией. Каждый год в мире регистрируется около 15 млн случаев инсульта, из них 450 тыс. случаев – в России. Инсульт наряду с ишемической болезнью сердца и онкологическими заболеваниями входит в тройку основных причин смерти – в нашей стране ежегодно погибает порядка 200 тыс. человек. Только 20% из тех, кто выжил после инсульта, со временем способны вернуться к работе и прежней активной жизни. У 15–30% развивается стойкая, а у 40% – умеренная нетрудоспособность. О некоторых актуальных вопросах лечения и вторичной профилактики инсульта – в беседе с профессором кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Владимиром Владимировичем ЗАХАРОВЫМ.

– Еще совсем недавно инсульт встречался в основном у пациентов старше 55–60 лет, однако в настоящее время около трети случаев приходится на людей в возрасте 30–40 лет...

– Как это ни покажется странным, но основные причины инсульта у молодых – атеросклероз и артериальная гипертензия. Эти заболевания дебютируют не в пожилом возрасте, могут достигать значительной выраженности и вызывать осложнения вплоть до инсульта.

Конечно, в этих случаях обычно имеют место особо неблагоприятная наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии, семейная гиперлипидемия.

Безусловно, среди причин инсультов у молодых достоверно чаще, чем у пожилых, фигурируют такие заболевания, как диссекция артерий, церебральные васкулиты и редкие генетические синдромы, например CADASIL и CARASIL. Но на первом месте все же артериаль-

ная гипертензия и атеросклероз.

Тактика ведения пациентов в острейшей фазе мало зависит от конкретной причины инсульта. Другое дело – профилактика повторного инсульта, поскольку она должна быть в первую очередь нацелена на базисное сосудистое заболевание. Если не устранить причину, повторный инсульт неизбежен, поэтому с первых часов инсульта назначаются антитромботические лекарственные препараты (ан-



Актуальное интервью

тиагребанты и непрямые антикоагулянты), антигипертензивные препараты, статины.

– Какие неверные назначения утяжеляют состояние пациента?

– В первую очередь следует сказать об избыточном снижении артериального давления в остром периоде. Проблема эта очень неоднозначная. По мнению большинства ведущих специалистов, повышение артериального давления наблюдается даже у нормотоников и является закономерной физиологической реакцией, попыткой преодолеть церебральную ишемию. Нормализация артериального давления в этих случаях может увеличить объем ишемического очага и, соответственно, усугубить неврологический дефицит. Поэтому рекомендуется воздерживаться от агрессивной антигипертензивной терапии. Показатели систолического артериального давления менее 185, а диастолического – менее 110 мм рт. ст. вполне приемлемы, так как не представляют непосредственную угрозу для жизни и здоровья и позволяют проводить тромболизис.

– Появление алтеплазы стало прорывом в лечении инсульта. С какими технологиями лечения инсульта сегодня связаны надежды медиков?

– Внедрение в клиническую практику тромболизиса с использованием алтеплазы позволило пробить небольшую брешь в обороне инсульта. Почему небольшую, думаю, понятно: всего 5–10% пациентов получают тромболизис, остальные 90–95% лечатся по-старому. Теперь задача врачей и исследователей – продолжать наступление на позиции инсульта. В настоящее время совершенствуются технологии внутриартериального селективного тромболизиса и хирургической реперфузии с целью расширить терапевтическое окно.

Пока у нас нет нейропротективных препаратов, эффективность которых в остром периоде ишемического инсульта была бы абсолютно доказана. Но с этим направлением терапии также связывают большие надежды на улучшение функционального исхода.

– От чего зависит скорость восстановления утраченных функций?

– Как известно, в первые 12–24 месяца после инсульта практически всегда наблюдается постепенное улучшение неврологических функций. Наиболее активно оно происходит в первые три месяца, потом замедляется, но все же идет. На темпы и степень восстановления влияют несколько факторов.

Во-первых, локализация и объем инфаркта. Во-вторых, возраст пациента – пожилой мозг менее пластичен, поэтому в пожилом возрасте при одинаковом объеме инфаркта прогноз хуже. В-третьих, огромное значение имеют своевременность и корректность реабилитационных мероприятий. Если общее состояние пациента позволяет (нет непосредственной угрозы жизни, у пациента ясное сознание, контролируются риски повторного инсульта и других сосудистых событий), то уже в первые сутки после появления неврологических симптомов можно начинать реабилитацию. В-четвертых, когнитивный потенциал. Пациенты с выраженными когнитивными расстройствами, слабоумием хуже взаимодействуют с реабилитологами, не понимают или не запоминают инструкции, имеют низкую мотивацию к реабилитации.

– Можно ли усилить репаративные процессы в головном мозге?

– Усилить репаративные процессы можно в первую очередь с помощью ранней и активной нейрореабилитации. Акцент в настоящее

рекомендуется воздерживаться от агрессивной антигипертензивной терапии. Показатели систолического артериального давления менее 185, а диастолического – менее 110 мм рт. ст. вполне приемлемы, так как не представляют непосредственную угрозу для жизни и здоровья и позволяют проводить тромболизис

время делается на немедикаментозных методиках (физической, речевой и интеллектуальной нагрузке). Однако, с нашей точки зрения, нейрометаболическая поддержка нейрореабилитации также играет очень важную роль. Предполагается, что лекарственные препараты нейрометаболического действия благоприятно влияют на темпы и степень восстановления неврологических функций, хотя абсолютно надежных доказательств пока нет из-за небольшого числа правильно организованных исследований.

– Какие факторы замедляют восстановление пациента после инсульта?

– Прежде всего пассивность пациента и пассивность врачей, когда начало реабилитации необоснованно откладывается. Опасен длительный постельный режим, который предрасполагает к развитию тромботических осложнений и ортостатической гипотензии. Предиктором неблагоприятного исхода является депрессия, которая развивается приблизительно у трети пациентов. Поэтому необходимо тщательно исследовать эмоциональное состояние пациента после инсульта и при выявлении соответствующих симптомов начинать терапию. На исход инсульта, безусловно, также негативно влияет наличие у пациента когнитивных нарушений. *



Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого

Краевая клиническая
больница, Красноярск

Анализ эффективности мероприятий по ознакомлению населения с симптомами инсульта и алгоритмом действий при их возникновении

П.Г. Шнякин, Н.В. Исаева, И.Е. Ермакова, Н.В. Литвинюк,
Ю.О. Ковалева, И.С. Усатова

Адрес для переписки: Павел Геннадьевич Шнякин, shnyakinpavel@mail.ru

В статье проанализирована эффективность проведенных в 2014–2015 гг. в г. Красноярске мероприятий по ознакомлению населения с симптомами инсульта и тактикой при их возникновении. Установлено, что мероприятия существенно повысили общий уровень знаний об этом заболевании среди населения (70% опрошенных назвали хотя бы один симптом). В то же время информированность об алгоритме действий при инсульте осталась достаточно низкой. По мнению большинства респондентов (около 80%), при появлении симптомов инсульта больного необходимо оставить в покое и ждать улучшения. Сказанное свидетельствует о том, что особое внимание при дальнейшей работе с населением должно быть уделено роли скорой помощи. Именно к врачам этой службы необходимо обращаться в случае возникновения симптомов инсульта.

Ключевые слова: инсульт, профилактика, работа с населением

Ежегодно в мире церебральный инсульт поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней, в России фиксируется около 450 тыс. инсультов, заболеваемость составляет 2,5–3 случая на 1000 населения в год. В течение последних пяти лет в Красноярском крае регистрируется около 11 тыс. инсультов в год, причем показатели заболеваемости превышают среднероссийские и варьируются в пределах 3,1–3,7 случая на 1000 населения в год [1–6].

В настоящее время наметился значительный прогресс во внедрении

различных методов реканализации мозговых сосудов у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Речь идет о системном и внутриаартериальном тромболитическом, тромбэмболизисе, тромбэмболизисе. Вместе с тем эти эффективные методики ограничиваются терапевтическим окном, за пределами которого их выполнение противопоказано. В связи с этим очень важно как можно раньше доставить пациента с инсультом в стационар для проведения подобных вмешательств [7–12].

В 2013 г. в стационары г. Красноярска в первые три часа от разви-

тия симптомов инсульта поступило 10,9% пациентов, остальные были доставлены в более поздние сроки, иногда спустя несколько дней от начала заболевания. Исходя из анамнестических данных пациентов, позднее поступление в стационар обусловлено незнанием симптомов инсульта и непониманием необходимости срочного вызова врачей скорой помощи. В 2014–2015 гг. среди населения проведен ряд мероприятий по ознакомлению с симптомами инсульта и тактике при их возникновении.

Материал и методы

За два года (2014–2015 гг.) проведены следующие мероприятия.

1. Распечатано 300 тыс. листовок о симптомах инсульта и необходимости срочного вызова скорой помощи (распространялись волонтерами в аптеках, поликлиниках, на телеграфе, проходных крупных заводов и фабрик).
2. Распечатано 1000 наклеек с симптомами инсульта (размещались в общественном транспорте и на остановках).
3. При поддержке одного из операторов сотовой сети распространено 100 тыс. СМС-сообщений о симптомах инсульта.
4. На местных телеканалах показано 15 репортажей об инсульте, состоялось десять радиоэфиров с участием неврологов, инфор-



мация об инсульте размещена в семи газетах (в трех из них дважды).

5. При поддержке агентства «Социальные сети» информация о симптомах инсульта опубликована в социальных сетях.

6. Проведено десять крупных общественных мероприятий по оздоровлению пациентов с симптомами инсульта в торговых центрах, на открытых площадках, в общественных местах.

7. Трижды вдоль оживленных магистралей г. Красноярск в течение месяца вывешен баннер с информацией о симптомах инсульта.

В апреле 2016 г. командой социологов проведено анкетирование 400 жителей г. Красноярск (47,7% мужчин, 52,3% женщин) по разделам «Что такое инсульт», «Симптомы инсульта», «Тактика при возникновении симптомов инсульта».

При статистической обработке полученных цифровых данных использовали стандартные методы описательной статистики с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

На вопрос, что такое инсульт, в анкете был предложен неверный вариант ответа: «Инсульт – это заболевание сердца». 27,5% респондентов ответили «согласен», 18,34% – «скорее согласен». Таким образом, 45,84% опрошенных ошибаются, думая, что инсульт – заболевание сердца. Скорее всего, многие из-за созвучности слов «инсульт» и «инфаркт» путают оба понятия, подразумевая и в том и другом случае заболевание сердца.

Существование еще одного мифа об инсульте подтвердил тест с неверным утверждением: «Инсульта не бывает в молодом возрасте». С этим согласились 9,5% респондентов, 4,6% ответили «скорее согласен». В результате 14,1% опрошенных заблуждаются, думая, что у молодых людей инсульта не может быть. Цифра, конечно, не очень значительная, но последствия могут быть ощутимы. Если эти респонденты будут знать

симптомы инсульта, то, наблюдая их у молодого человека и отрицая возможность инсульта в этом возрасте, они не придадут происходящему значения и не вызовут скорую помощь.

Тесты, касающиеся симптомов инсульта, показали обнадеживающие результаты. В одном из тестов необходимо было продолжить предложение: «Если у человека внезапно нарушилась речь, то наиболее вероятно это...» 47,1% опрошенных правильно указали инсульт. Однако более половины ответили неверно: сердечный приступ назвали 12,7%, алкогольное опьянение – 22,8%, эпилептический приступ – 10,8%, высокое артериальное давление – 6,6%.

Неожиданно много респондентов адекватно охарактеризовали ситуацию, когда у человека неожиданно перекосило лицо и он не может улыбнуться. По мнению 71,5% опрошенных, это наиболее характерно для инсульта. 78,9% респондентов с инсультом связывали внезапную слабость в конечностях. Как показали результаты опроса, асимметрию лица и слабость в конечностях с симптоматикой инсульта отождествляли чаще, чем внезапное нарушение речи.

Важные сведения были получены при анализе теста о первой помощи пациенту с подозрением на инсульт. С неверным вариантом (к сожалению, часто фигурирующим в СМИ, особенно в социальных сетях), утверждающим, что в первую очередь необходимо растереть мочки ушей и проколоть кончики пальцев, согласились 8,8% опрошенных. 7,7% ответили «скорее согласен». Это означает, что 15,5% респондентов из неустановленных источников узнали о неверном действии и запомнили его как первую помощь при инсульте. Настораживает, что 52,5% ответили «не знаю». Можно предположить, что если бы эти 52,5% заранее прочитали или услышали, что при инсульте «нужно прокалывать кончики пальцев», то в анкете они указали бы «согласен» или «скорее согласен». Сказанное лишний раз подтверждает, на-

сколько опасна неадекватная информация о здоровье населения, распространяемая в СМИ и социальных сетях.

Получен еще один важный результат, в некоторой степени объясняющий причину поздних поступлений пациентов в стационары. С утверждением «ничего не делать до улучшения состояния» в случае возникновения симптомов инсульта согласились 46%. 20,3% ответили «скорее согласен», 13% – «не знаю». В итоге 79,3% опрошенных, если и распознают у человека инсульт, не предпримут активных действий (вызов скорой помощи). Значит, население не понимает, что способов лечения инсульта в домашних условиях не существует и дорога каждая минута. Несвоевременное поступление в стационар негативно сказывается на состоянии пациента и прогнозе заболевания.

С неверным постулатом о том, что первая помощь при инсульте заключается в приеме «таблетки нитроглицерина под язык», согласились 23% респондентов. 27,6% ответили «скорее согласен». Таким образом, половина опрошенных путают понятия «инсульт» и «инфаркт миокарда» и ошибочно считают, что при инсульте необходимо принимать нитроглицерин. Это подтверждает важность образовательной работы с населением в плане разграничения двух заболеваний, занимающих лидирующие позиции в структуре смертности.

С утверждением «при инсульте не существует эффективных методов лечения, все пациенты остаются инвалидами» согласны 13,4%. 18,8% опрошенных ответили «скорее согласен». Как видим, треть респондентов (32,2%) считает, что эффективных способов лечения инсульта не существует, пациенты обречены на инвалидность. То есть большой процент населения не знает о таких эффективных методиках лечения, как системный тромболизис и тромбэкстракция, и отождествляют диагноз инсульта с приговором об инвалидности. Это не может не настораживать,

Неврология



ведь такая позиция, даже при знании симптомов инсульта, порождает пассивность и непонимание необходимости срочной доставки пациента в стационар.

Особый интерес представляют ответы на вопрос, как в случае инсульта вызвать скорую помощь с мобильного телефона. Только 32% опрошенных ответили правильно: необходимо набрать 112 (единая служба спасения).

34% ошибаются, думая, что скорую помощь с мобильного телефона можно вызвать, набрав «03». Остальные варианты сводились к неверным «03*», «03#» и т.д.

Заключение

Проведенное исследование показало средний уровень знаний жителей г. Красноярска об инсульте и его симптомах. Осведомленность об алгоритме действий в случае

возникновения симптомов инсульта крайне низкая. В связи с этим в дальнейшей работе с населением необходимо уделять внимание не только симптомам инсульта, но и четкому алгоритму действий при их возникновении. Кроме того, население должно знать, что лечение инсульта может быть эффективным при условии своевременной доставки пациента в стационар. *

Литература

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Евзельман М.А. Неотложные состояния в неврологии // Труды Всероссийского рабочего совещания неврологов. Орел, 2002. С. 16–21.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 8. С. 4–9.
3. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта // Качество жизни. Медицина. 2004. № 4. С. 2–6.
4. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Сидоров А.М. и др. Особенности организации медицинской помощи больным с церебральным инсультом в периоде терапевтического окна // Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль, 2006. С. 479.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009. № 3. С. 4–11.
6. Шишкин С.В., Симонова Г.И., Скурихина Ю.В. Эпидемиология острых цереброваскулярных заболеваний в городской популяции Западной Сибири // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2007. С. 212–213.
7. Евзельман М.А. Организация помощи больным с ишемическим инсультом. Методическое пособие. Орел, 2005.
8. Сорокоумов В.А. Методические рекомендации по организации неврологической помощи больным с инсультом в Санкт-Петербурге. СПб.: Человек, 2002.
9. Шамалов Н.А., Сидоров А.М., Рамазанов Г.Р. Эффективность нового алгоритма телефонного интервью населения при обращении на скорую медицинскую помощь // Материалы X Международной конференции «Актуальные вопросы неврологии». Судак, 2008. С. 113.
10. Alberts M.J., Perry A., Dawson D.V., Bertels C. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients // Stroke. 1992. Vol. 23. № 3. P. 352–356.
11. Ayanniyi O., Akande O., Mustapha A.F. Knowledge and perception of stroke among adults in Osogbo, Nigeria // Afr. J. Med. Med. Sci. 2006. Vol. 35. № 4. P. 447–452.
12. Carroll C., Hobart J., Fox C. et al. Stroke in Devon: knowledge was good, but action was poor // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. Vol. 75. № 4. P. 567–571.

Analysis of Measure Effectiveness of the Public Information on the Stroke Symptoms and the First Aid Algorithm

P.G. Shnyakin, N.V. Isayeva, I.Ye. Yermakova, N.V. Litvinyuk, Yu.O. Kovaleva, I.S. Usatova

Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk

Contact person: Pavel Gennadyevich Shnyakin, shnyakinpavel@mail.ru

The article analyzes the effectiveness of activities in Krasnoyarsk in 2014–2015 to inform people about the symptoms of stroke and first aid tactics. Found that the activities significantly increased the level of general knowledge about this disease among the population (70% of respondents named at least one symptom). At the same time, awareness of the sequence of actions in the case of the stroke remains low enough. According to most respondents (about 80%), at the onset of stroke symptoms the patient should be left alone in the expectation for improvement. This indicates that special attention in the further work with the population should be paid to the role of the ambulance. Namely to the doctors of this service everybody should contact in the case of stroke symptoms.

Key words: stroke, prophylactic, information work with population

Инсульт – действуй НЕМЕДЛЕННО!



 Единственный тромболитик для лечения ишемического инсульта²

 Стандарт лечения ишемического инсульта согласно отечественным^{3,4} и международным⁵ рекомендациям

**ВАЖНА
КАЖДАЯ СЕКУНДА!**
При ишемическом инсульте каждую минуту погибает 1,9 млн нейронов¹

**ВРЕМЯ =
СПАСЕНИЕ
МОЗГА¹**



Реклама
RU/ACT_5-171005 от 01.08.2017

Сокращенная информация по медицинскому применению лекарственного препарата Актилизе® (АСПЛИЗЕ®). **Регистрационный номер:** П N014214/01. **МНН:** алтеплаза. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в комплексе с растворителем, 50 мг. **Показания:** тромболитическая терапия (ТЛТ) острого инфаркта миокарда (ИМ); ТЛТ массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сопровождающейся нестабильной гемодинамикой; ТЛТ ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде. **Противопоказания:** препарат АКТИЛИЗЕ не должен применяться у пациентов с известной гиперчувствительностью к активному веществу, гентамицину или к любому вспомогательному веществу. Препарат АКТИЛИЗЕ не следует применять в тех случаях, когда имеется повышенный риск развития кровотечения: обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев, геморрагический диатез; одновременное эффективное лечение пероральными антикоагулянтами, например варфарином (МНО>1,3); заболевания ЦНС в анамнезе; внутричерепное кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе; подозрение на наличие геморрагического инсульта; тяжелая неконтролируемая АГ; обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 3 мес, недавняя ЧМТ, длительная или травматичная СПР (>2 мин), роды в течение 10 предшествующих дней; недавно произведенная пункция неконтрастируемого кровеносного сосуда; тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность и активный гепатит; бактериальный эндокардит, перикардит, острый панкреатит; подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес; артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; повышенная чувствительность к компонентам препарата. В случае применения препарата для лечения острого инфаркта миокарда и эмболии легочной артерии помимо вышеперечисленных существуют следующие противопоказания: геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ИИ или ТИА в течение последних 6 месяцев за исключением текущего острого ИИ в течение 4,5 часов. В случае применения препарата для лечения острого ИИ помимо вышеперечисленных существуют следующие противопоказания: признаки внутричерепного кровоизлияния по данным КТ головного мозга и клинические симптомы внутричерепного кровоизлияния при нормальной КТ головного мозга; начало симптомов ИИ более чем за 4,5 часа до начала инфузии или отсутствие точных сведений о времени начала симптомов; быстрое улучшение состояния при остром ИИ или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии; тяжело протекающий инсульт, на основании клинических данных (например, если показатель NHSS >25) и/или по результатам соответствующих методов визуализации (КТ или МРТ); судороги в начале инсульта; сведения о перенесенном инсульте или серьезной травме головы в течение 3 предыдущих месяцев; наличие в анамнезе инсульта любой этиологии у пациентов с сахарным диабетом; применение гепарина в течение 48 часов до начала инсульта, если в данный момент времени повышено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); число тромбоцитов менее 100 000/мкл; систолическое артериальное давление выше 185 мм рт.ст., или диастолическое артериальное давление выше 110 мм рт.ст., или необходимость применения интенсивной терапии для снижения АД до этих границ; концентрация глюкозы в крови <2,77 или >22,20 ммоль/л. Препарат АКТИЛИЗЕ не показан для терапии острого инсульта у детей и подростков до 18 лет. **Способ применения и дозы:** АКТИЛИЗЕ следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов: ИМ: а) 90-минутный (ускоренный) режим дозирования для пациентов с ИМ, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после возникновения симптомов: 15 мг – внутривенно (в/в) струйно, 50 мг – в/в инфузия в течение первых 30 минут, с последующей инфузией 35 мг в течение 60 минут до достижения максимальной дозы – 100 мг. б) 3-часовой режим дозирования для пациентов, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 часами после развития симптомов: 10 мг – в/в струйно, 50 мг – в/в инфузия в течение первого часа, с последующей в/в инфузией со скоростью 10 мг в течение 30 минут, до достижения в течение 3 часов максимальной дозы 100 мг. ТЭЛА: суммарная доза, составляющая 100 мг, должна быть введена в течение 2 часов. Наибольший опыт получен при использовании следующего режима дозирования: 10 мг – в/в струйно в течение 1-2 минут, 90 мг – в/в капельно в течение 2 часов. ИИ (острый период): рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) вводится инфузионно в течение 60 минут после первоначального в/в струйного введения дозы препарата, составляющей 10% от величины суммарной дозы. Терапия должна быть начата как можно быстрее (в течение 4,5 часов) после появления симптомов. **Побочные эффекты:** самой частой нежелательной реакцией является кровотечение, приводящее к снижению гематокрита и/или гемоглобина. Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания:** лечение АКТИЛИЗЕ должен проводить врач, имеющий опыт проведения ТЛТ и возможность контроля ее эффективности. При использовании АКТИЛИЗЕ, также как и других тромболитических препаратов, рекомендуется иметь в распоряжении стандартное реанимационное оборудование и соответствующие лекарственные средства. В случае возникновения тяжелого кровотечения, в особенности церебрального, фибринолитическая терапия, а также применение гепарина должны быть немедленно прекращены. При лечении острого ИИ следует дополнительно иметь в виду: необходимо мониторировать АД во время лечения и в течение 24 часов после его окончания. **Условия хранения:** в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. *Перед применением необходимо ознакомиться с полной информацией, представленной в инструкции по медицинскому применению препарата.*

1. Saver J.L. Time is brain - quantified. Stroke. 2006 Jan;37(1):263-266. 2. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке <https://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 27.06.2017. 3. Гусев Е.И. и соавт. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Всероссийское общество неврологов. Москва, 2015. 34 с. 4. Стаховская П.В. и соавт. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 196 с. 5. ESO Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457-507.



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет)

Нейропротективная терапия в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта

В.В. Захаров, Е.Ю. Калимеева

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

В статье представлены актуальные практические алгоритмы ведения пациентов в острейшем, остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. Изложены принципы тромболитической терапии, профилактики повторного инсульта, включая прием антигипертензивных, антитромбоцитарных или антикоагулянтных, гиполипидемических препаратов и нелекарственные методы.

Рассмотрены возможности нейропротективной и нейрометаболической терапии. Проанализированы результаты клинических исследований и опыт практического применения комбинированного нейропротективного и нейрометаболического препарата Цитофлавин. Приведены современные подходы к нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Ключевые слова: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нейропротективная терапия, Цитофлавин

Острые нарушения мозгового кровообращения – одни из наиболее распространенных и тяжелых патологических состояний в неврологической практике [1–4]. Заболеваемость инсультом в разных странах колеблется от одного до четырех новых случаев на 1000 населения в год, в России в 2010 г. она составляла три случая на 1000 населения. Следует отметить, что заболеваемость повторным инсультом в нашей стране снизилась с 1,09 в 2009 г. до 0,79 новых случаев на 1000 населения в 2014 г. [4]. Общая смертность от цереброваскулярных заболеваний в период с 2003 по 2014 г. также снизилась на 39,7% [5]. Вероятно, это связано с активными мероприятиями по борьбе с сердечно-сосудисты-

ми заболеваниями. Однако многие исследователи считают, что большое количество нарушений мозгового кровообращения остаются неучтенными и реальное их число намного больше.

Несмотря на некоторую положительную динамику статистических показателей, среди больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), высокой остается частота инвалидизации: лишь 20% выживших пациентов могут вернуться к прежней работе, у 15–30% пациентов развивается стойкая, а у 40% – умеренная нетрудоспособность [6, 7]. Нарушения мозгового кровообращения сокращают продолжительность жизни на срок от года до почти трех с половиной лет (у мужчин на 1,62–3,41, у женщин на 1,07–3,02 года) [2].

Этиология, патогенез

Среди всех инсультов доля ишемических составляет, по данным российского регистра, около 80% (81,3% для мужчин и 82,3% для женщин в 2010 г.) [8]. Согласно общепризнанной классификации TOAST выделяют пять патогенетических подтипов ИИ:

- 1) атеротромбоэмболический;
- 2) кардиоэмболический;
- 3) лакунарный (вследствие окклюзии мелкого сосуда);
- 4) инсульт другой установленной этиологии;
- 5) инсульт неустановленной этиологии.

При длительности симптомов менее 24 часов и отсутствии инфаркта головного мозга по данным нейровизуализации диагноз формулируется как транзиторная ишемическая атака (ТИА).

Факторы риска развития ИИ и ТИА принято разделять на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым относятся пожилой возраст, мужской пол, наследственная отягощенность, низкая масса тела при рождении (менее 2500 г) и расовая принадлежность. В качестве основных модифицируемых факторов риска ИИ на основании многочисленных проспективных и ретроспективных исследований в настоящее время рассматриваются артериальная гипертензия, гиперлипидемия, атеросклероз, курение (пассивное и активное) [9, 10], ишемическая болезнь сердца, кардиальные аритмии, клапанные и другие пороки сердца, малоподвижный образ



жизни, ожирение, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем. Среди предикторов или факторов риска инсульта также выделяют мигрень с аурой, апноэ во сне, эректильную дисфункцию, гипергомоцистеинемию, прием пероральных контрацептивов, антипсихотиков, кортикостероидов, заболевания крови, гиперкоагуляцию, различные васкулиты, поражение артериальных и венозных сосудов нижних конечностей [9, 11]. На смертность в результате ИИ влияют социально-экономические факторы: при более низком уровне дохода смертность выше [12, 13]. Максимальная летальность (около 30%) наблюдается в первые 28 дней после инсульта [3, 6, 9, 14]. Поэтому терапевтические мероприятия и профилактику повторного инсульта нужно начинать как можно раньше и в остром периоде инсульта проводить их максимально активно. Однако и после того, как пациент перешел четырехнедельный рубеж и опасность неблагоприятного исхода значительно снизилась, лечение не должно прекращаться. К основным направлениям ведения больного после инсульта относятся профилактика повторной сосудистой катастрофы и активная реабилитация, направленная на компенсацию утраченных навыков (двигательных, речевых и др.), социальная и психологическая помощь.

Лечение

Выделяют лекарственные, немедикаментозные и хирургические методы лечения и вторичной профилактики инсульта. В остром периоде ИИ лечение включает базисную терапию: контроль и поддержание жизненно важных функций (дыхания, кровообращения, водно-электролитного баланса), коррекцию уровня гликемии, артериального давления, противоотечную терапию [3, 15]. После исключения геморрагического характера нарушения мозгового кровообращения с помощью компьютерной томографии проводится специфическая терапия ИИ. Наиболее эффективной признана тромболитическая терапия,

направленная на растворение или удаление тромба (или эмбола) в окклюзированном сосуде. Ее проведение возможно в течение первых 4,5 часов (терапевтическое окно) с момента появления неврологических симптомов [3, 9, 15]. После короткого клинического, лабораторного и инструментального обследования при отсутствии противопоказаний пациенту в условиях отделения интенсивной терапии внутривенно вводят активатор тканевого плазминогена. Далее в течение 24 часов пациент находится под пристальным наблюдением медицинского персонала, ему также выполняется повторная компьютерная томография [9, 15]. Если пациент с ИИ не успевает попасть в стационар в период терапевтического окна, то специфическая терапия начинается с антитромбоцитарных препаратов, которые снижают агрегацию тромбоцитов, препятствуют их фиксации на атеросклеротической бляшке и противостоят формированию тромбоза. В остром периоде ИИ наиболее изучена эффективность ацетилсалициловой кислоты 160–325 мг/сут [9, 15]. По прошествии 48 часов пациентам с некардиоэмболическим инсультом могут быть назначены и другие антиагреганты (клопидогрел 75 мг/сут, комбинация 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения). В нескольких крупных исследованиях отмечена более высокая антитромбоцитарная активность клопидогрела или комбинации ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой [9, 15, 16]. Доказано, что длительный прием антитромбоцитарных средств у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, достоверно снижает риск дальнейших острых нарушений мозгового кровообращения [3, 9, 17, 18].

При кардиоэмболическом характере ИИ на фоне фибрилляции предсердий, клапанных пороков и др. применяются антикоагулянты. Наибольший практический опыт накоплен по использованию

варфарина. Однако использование варфарина сопряжено с некоторыми неудобствами (необходимость контролировать международное нормализованное отношение не реже двух раз в месяц) [16, 19, 20]. Поэтому при неклапанной фибрилляции предсердий предпочтение отдают прямым пероральным антикоагулянтам, не требующим регулярного контроля международного нормализованного отношения. Эти препараты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не уступают по эффективности варфарину и имеют сходный уровень безопасности [9, 15, 16]. При стенозе более 70% в каротидном бассейне на стороне заинтересованного полушария у пациента с ИИ или ТИА целесообразно проведение хирургического лечения в ранние сроки, лучше в первые две недели после острого нарушения мозгового кровообращения, поскольку в этом случае оперативное вмешательство имеет преимущества по сравнению с консервативной терапией. При стенозе менее 70% или по прошествии шести месяцев после инсульта преимущество хирургического лечения по сравнению с консервативной терапией не доказано [20]. Особо следует рассмотреть вопрос коррекции артериального давления после инсульта, поскольку артериальная гипертензия – наиболее сильный фактор риска повторных инсультов, как ишемических, так и геморрагических [15]. В остром периоде ИИ и первые несколько суток снижение артериального давления (АД) до нормальных цифр может привести к усугублению ишемии мозговой ткани и нарастанию неврологического дефицита. Поэтому при АД не выше 180–220/100–120 мм рт. ст. следует воздерживаться от чрезмерно активной антигипертензивной терапии. При более высоких значениях АД медленно снижают до уровня, превышающего обычные для пациента значения, или до 160–190/95–100 мм рт. ст. [9, 15]. На фоне тромболитической терапии АД не должно превышать 185/110 мм

Неврология



рт. ст. Уже через три – семь дней подход меняется. Целевое значение АД у пациентов без гемодинамически значимого стеноза магистральных артерий головы – менее 140/90 мм рт. ст., а при сопутствующих сахарном диабете и почечной недостаточности – не более 130/80 мм рт. ст. независимо от исходного «рабочего» АД [7, 9].

С целью снижения АД используются нелекарственные методы и медикаментозные препараты. К нелекарственным методам относятся диету, в частности уменьшение потребления соли с пищей, снижение калорийности и содержания холестерина при наличии избыточной массы тела и дислипидемии, а также регулярные физические нагрузки с целью восстановления двигательных и координаторных навыков, улучшения и поддержания работы сердечно-сосудистой системы и коррекции массы тела. Пациенту рекомендуется постепенное достижение уровня доинсультной физической активности или ее повышение, если инсульту предшествовала гиподинамия. Наиболее полезны и безопасны пешие прогулки на свежем воздухе и лечебная гимнастика, аэробные упражнения. Если вследствие двигательных нарушений пациент не может передвигаться после инсульта, то ему рекомендуется регулярно выполнять комплекс физических упражнений в домашних условиях [9, 17, 18, 21].

Медикаментозная терапия назначается пациентам с учетом сопутствующей патологии. По результатам многочисленных исследований, в настоящее время наиболее эффективными для вторичной профилактики инсульта признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл, эналаприл, лизиноприл) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (сартаны). Удачным считается комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика [17, 22].

При эффективной терапии возможно предупреждение до 40% повторных инсультов [9], даже небольшое стабильное снижение АД

(на 5/2 мм рт. ст.) может уменьшить риск повторного ИИ на 28% [9, 16, 22]. Согласно результатам нескольких крупных исследований, нормализация АД может не только снизить вероятность повторного ИИ, но и уменьшить степень и темпы прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений [7].

При выявлении атеросклеротического поражения сосудов или дислипидемии показана длительная терапия препаратами, замедляющими развитие атеросклероза. К таким препаратам относятся статины [7, 9, 20, 21]. Статины достоверно снижают вероятность повторного инсульта и других ишемических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом или перенесших ИИ даже в отсутствие высокого уровня холестерина крови [7, 9, 17]. Профилактический эффект статинов обусловлен не только понижением уровня холестерина, но также их способностью стабилизировать атеросклеротическую бляшку и предотвращать ее изъязвление. Последнее связано с высоким риском инсульта даже при атеросклеротических бляшках небольшого размера – менее 70% просвета сосуда.

Значительный вклад в профилактику повторного инсульта вносят изменение образа жизни и отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем [9, 21].

Реабилитационные мероприятия

Цель нейрореабилитации пациентов, перенесших ИИ, – восстановление или восполнение утраченных неврологических функций и обеспечение способности самообслуживания, которая во многом зависит от неврологического дефекта у конкретного больного. Например, при изолированном легком гемипарезе или изолированной гемигипестезии пациенты могут обходиться без посторонней помощи большую часть времени. При развитии гемипареза пациенту может потребоваться посторонняя помощь при передвижении. Прогноз значительно

ухудшается при частичной или полной обездвиженности пациента, а также при развитии выраженных когнитивных нарушений, речевых расстройств, анозогнозии, депрессии, выраженном болевом синдроме, грубых бульбарных или псевдобульбарных нарушений.

Ранняя двигательная активизация имеет огромное значение для более быстрого и более полного восстановления и компенсации неврологических функций [7]. Регулярные прогулки постепенно способствуют улучшению походки. Специальная гимнастика и тренировка выполнения обычных бытовых действий повышают шансы на более полное восстановление функции верхних конечностей. При грубой спастичности, затрудняющей нейрореабилитацию, применяют миорелаксанты, в том числе локальные инъекции ботулинического токсина, при свисающей из-за пареза стопы рекомендовано использование ортеза. Двигательная реабилитация должна быть направлена в первую очередь на восстановление ежедневных бытовых навыков (одевание, туалет, приготовление и прием пищи, передвижение по дому и улице) для достижения максимальной независимости пациента. Для уменьшения выраженности речевых нарушений высокоэффективны логопедические занятия.

При развитии постинсультных когнитивных нарушений прогноз пациента в плане реабилитации, качества и продолжительности жизни значительно ухудшается, также снижается приверженность пациента к терапии [9, 23–25]. Показано, что в течение первого года после перенесенного инсульта у 25–30% пациентов развивается деменция, при этом у трети из них она становится результатом декомпенсации сопутствующего нейродегенеративного процесса [24, 25]. При постинсультной деменции применяют ацетилхолинергические (донепизил, галантамин, ривастигмин) и глутаматергические (мемантин) препараты, которые приводят к уменьшению когни-



тивных и других нервно-психических расстройств. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы частично компенсируют ацетилхолинергический дефицит, возникающий на фоне поражения центральных ацетилхолинергических структур, а мемантин нормализует процессы передачи импульсов в глутаматергических синапсах. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, сопутствующими заболеваниями, переносимостью лекарственных препаратов. Важно сочетать фармакотерапию и немедикаментозные методы. Существуют методики индивидуальных и групповых занятий (когнитивный тренинг, когнитивное стимулирование), которые замедляют прогрессирование когнитивного дефекта и его компенсируют [24, 25].

Одни из важных, но нередко игнорируемых врачами и родственниками нарушений – эмоциональные и поведенческие расстройства (в частности, сосудистая депрессия), которые увеличивают риск повторного инсульта, других сосудистых событий, вызывают или усиливают когнитивные нарушения [6]. Пациентам, перенесшим инсульт и имеющим депрессию, рекомендуется психотерапия и фармакотерапия антидепрессантами [6, 9].

Нейропротективная и нейрометаболическая терапия призвана уменьшить повреждения, которые вызваны патологическими процессами, протекающими в веществе мозга при его ишемическом повреждении, активировать процессы нейропластичности и нейрорепарации [9, 17, 19, 21, 23]. Для этого широко используются такие препараты, как Цитофлавин, пирацетам, холина альфосцерат, винпоцетин, цитиколин, стандартный экстракт гинкго билоба.

Большой опыт клинического применения в остром и восстановительном периодах ИИ накоплен в отношении нейропротективного и нейрометаболического препарата Цитофлавин [26]. Цитофлавин представляет собой комбина-

цию двух метаболитов (янтарной кислоты и рибоксина) и двух коферментов – витаминов (рибофлавина – витамина В₂ и никотинамида – витамина РР). Благодаря такому составу Цитофлавин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, участвует в окислительно-восстановительных реакциях, способствует увеличению внутриклеточного синтеза аденозинтрифосфата.

Цитофлавин выпускается в двух формах – для приема внутрь и внутривенного введения [27]. Таблетки Цитофлавина, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержат янтарную кислоту (300 мг), инозин (50 мг), никотинамид (25 мг), рибофлавин (5 мг), принимаются по две штуки два раза в день. Раствор для парентерального (внутривенного) введения выпускается в ампулах по 10 мл и содержит 1000 мг янтарной кислоты, 200 мг инозина, 100 мг никотинамида и 20 мг рибофлавина [28].

В экспериментах на животных показано, что рибофлавин обладает некоторым противоотечным действием [29], а никотинамид уменьшает объем инфаркта и активизирует ремиелинизацию церебрального белого вещества в восстановительном периоде ИИ [30, 31].

Использование Цитофлавина в остром периоде ИИ способствует более полному восстановлению нарушенных неврологических функций [32–34]. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 300 пациентов в остром периоде ИИ, основная группа принимала Цитофлавин в дозе 10 мл/сут в течение десяти дней, контрольная группа – плацебо. Одновременно все пациенты получали АСК (100 мг/сут) и индивидуально подобранную антигипертензивную терапию. В основной группе достоверно улучшились память, речь и другие когнитивные функции, наблюдалась более значимая (по сравнению с группой плацебо)

положительная динамика неврологического статуса [33]. В другом исследовании прием Цитофлавина способствовал более быстрому восстановлению неврологических функций и снижению степени инвалидизации после перенесенного инсульта [34]. Оптимальной представляется ступенчатая терапия Цитофлавином, когда в течение 10–15 дней используется парентеральная форма препарата, а затем – пероральная в течение не менее 25 дней.

В некоторых исследованиях наблюдался дозозависимый эффект Цитофлавина: при применении в дозе 20 мл/сут регресс неврологического дефицита происходил быстрее и выраженнее, чем при дозе 10 мл/сут [28, 35, 36].

Цитофлавин был эффективен не только в остром, но и в восстановительном периоде инсульта, а также у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. В открытом проспективном сравнительном исследовании Цитофлавин назначался в виде двух курсов внутривенных инфузий, в первый и шестой месяцы после ИИ (n = 1450). Были отмечены более значительная степень восстановления неврологического дефицита, улучшение эмоционального статуса, памяти, внимания и способности к самообслуживанию по сравнению с пациентами, не получавшими Цитофлавин [37].

В другом многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 600 пациентов с явлениями хронической ишемии головного мозга, Цитофлавин продемонстрировал высокую клиническую эффективность в отношении таких нарушений, как цефалгический, астенический, вестибуломозжечковый и кохлеовестибулярный синдромы, эмоционально-волевые расстройства. Кроме того, терапия Цитофлавином способствовала улучшению концентрации внимания, кратковременной и долговременной памяти [38].

Эффективность Цитофлавина подтверждена данными метаана-



лиза 21 исследования с высоким уровнем доказательности при различных патологических состояниях неврологического профиля (n = 4314). Цитофлавин устойчиво повышал шансы наступления позитивного исхода при неврологической патологии разной степени тяжести и разного профиля [26]. Следует обратить внимание на то, что использование Цитофлавина регламентируется нормативно-правовыми актами, касающимися системы здравоохранения нашей страны: приказом Минздрава России от 22.01.2016 № 36н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи», приказом Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н

«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Наконец, Цитофлавин включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. (распоряжение Правительства России от 28.12.2016 № 2885-р).

Заключение

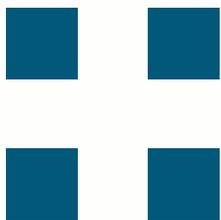
Ведение больного в остром и раннем восстановительном периодах ИИ должно быть комплексным и включать нелекарственные и медикаментозные методы. Следует проводить антигипертензивную, антитромбоцитарную или антикоагулянтную, гиполипидемическую терапию с учетом индивидуальных особенностей пациента. Сочетание нескольких средств вто-

ричной профилактики ИИ позволяет снизить риск развития повторного инсульта почти на 80%, предупредив тем самым четыре из пяти возможных инсультов [17]. Важную роль как в остром, так и в восстановительном периоде инсульта играет нейропротективная и нейрометаболическая терапия, которая способствует более быстрому и более полному восстановлению нарушенных неврологических функций, обеспечивает фармакологическую поддержку проводимым одновременно нейрореабилитационным мероприятиям. Пациенту и его родственникам следует разъяснить цель и значимость не только медикаментозных, но и нелекарственных методов, а также важность всех мероприятий в восстановительном и последующих периодах. *

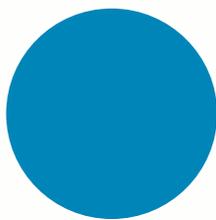
Литература

1. *Файзулин Е.Р.* Реабилитация больных церебральным ишемическим инсультом в позднем восстановительном периоде на амбулаторно-поликлиническом этапе: дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2009.
2. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Т.В.* Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2003. № 8. С. 4–9.
3. *Захаров В.В.* Лечение ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 4. С. 242–246.
4. *Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А.* Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.) // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 9. С. 8–11.
5. *Чазова И.Е., Ощепкова Е.В.* Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе // Вестник Росздравнадзора. 2015. № 5. С. 7–10.
6. *Парфенов В.А.* Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4. С. 84–88.
7. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 / European Stroke Organisation // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25. № 5. С. 457–507.
8. *Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В.* Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 5. С. 4–10.
9. *Парфенов В.А., Хасанова Д.Р.* Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
10. *Lee W., Hwang S.H., Choi H. et al.* The association between smoking or passive smoking and cardiovascular diseases using a Bayesian hierarchical model: based on the 2008–2013 Korea Community Health Survey // Epidemiol. Health. 2017. Vol. 39. ID e2017026.
11. *Hippisley-Cox J., Coupland C., Brindle P.* Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study // BMJ. 2017. Vol. 357. ID j2099.
12. *Shin J., Choi Y., Kim S.W. et al.* Cross-level interaction between individual socioeconomic status and regional deprivation on overall survival after onset of ischemic stroke: National health insurance cohort sample data from 2002 to 2013 // J. Epidemiol. 2017. Vol. 27. № 8. P. 381–388.
13. *Song T., Pan Y., Chen R. et al.* Is there a correlation between socioeconomic disparity and functional outcome after acute ischemic stroke? // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 7. ID e0181196.
14. *Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. Т. 1. М.: Медицина, 2005. С. 232–303.
15. *Парфенов В.А.* Острый период ишемического инсульта: диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 1. С. 5–12.
16. *Житкова Ю.В., Сайхунов М.В., Хасанова Д.Р.* Профилактика нарушений мозгового кровообращения // Consilium Medicum. 2013. Т. 13. № 9. С. 5–8.
17. *Парфенов В.А.* Профилактика повторного ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 12. С. 1694–1699.

Неврология



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВО



РАСТВОР ДЛЯ
ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ



ТАБЛЕТКИ ДЛЯ
ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА

Цитофлавин

ГАРМОНИЧНАЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ

- Уменьшает объем ишемического поражения и снижает смертность при инсульте
- Уменьшает уровень инвалидизации
- Вызывает быстрое и устойчивое улучшение качества жизни больных с ХНМК
- Производится в соответствии с европейскими стандартами качества

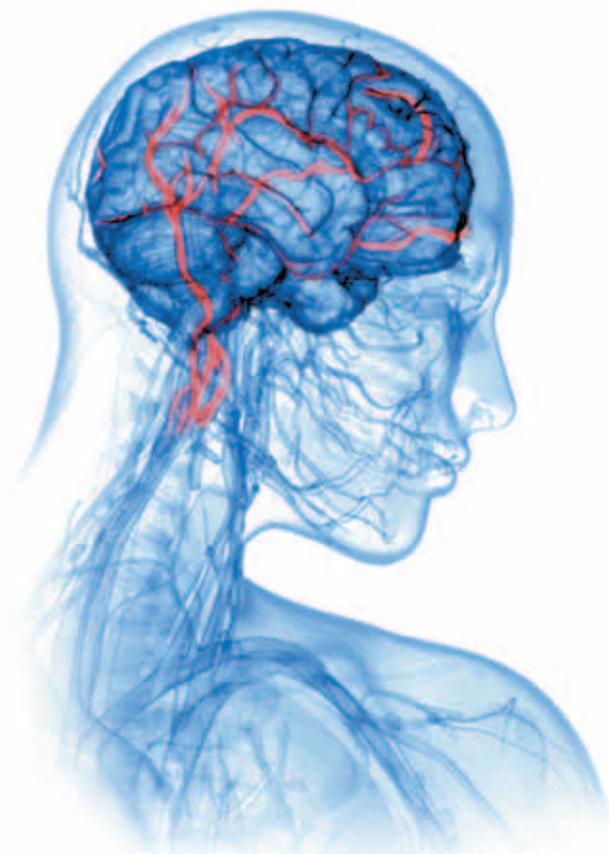


СХЕМА ПРИЁМА ЦИТОФЛАВИНА

ПОКАЗАНИЯ	ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ	СХЕМА ПРИЁМА	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА
ОНМК	Острая фаза	10 мл 2 раза в сутки, в/в капельно на 200 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
	Ранний восстановительный период	10 мл 1 раз в сутки, в/в капельно на 200 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
Хроническая ишемия мозга	Декомпенсация	10 мл 2 раза в сутки, в/в капельно на 200 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
	Субкомпенсация	10 мл 1 раз в сутки, в/в капельно на 200 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
	Поддерживающая терапия	2 таблетки 2 раза в день за 30 минут до еды. Не позднее 18 часов	25 дней



18. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Ведение больного, перенесшего инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № S2. Спецвыпуск. С. 23–27.
19. Кипренский Ю.В., Кадыков А.С., Кипренский А.Ю. и др. Лечение и профилактика больных с кардиоэмболическим ишемическим инсультом // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 1. С. 33–38.
20. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Белоусов Ю.Б. Инсульт с точки зрения доказательной медицины // Качественная клиническая практика. 2003. № 4. С. 100–118.
21. Суслова Е.Ю., Вахнина Н.В. Ведение больных в раннем восстановительном периоде инсульта // Медицинский совет. 2014. № 18. С. 6–11.
22. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy // Circulation. 2005. Vol. 112. № 1. P. 1644–1650.
23. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями // Атмосфера. Нервные болезни. 2011. № 3. С. 14–20.
24. Чердак М.А., Успенская О.В. Сосудистая деменция // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 1. С. 30–36.
25. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
26. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Мета-аналитическая оценка клинической эффективности Цитофлавина при неврологических заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2017. Т. 117. № 3. С. 28–39.
27. Цитофлавин® (Cytosavin®): инструкция по применению // www.rlsnet.ru/tn_index_id_23160.htm.
28. Сазонов И.Э., Кудинов А.А., Федотова Е.П. Изучение дозозависимого эффекта Цитофлавина в терапии острого периода ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 2. С. 64–67.
29. Betz A.L., Ren X.D., Ennis S.R., Hultquist D.E. Riboflavin reduces edema in focal cerebral ischemia // Acta. Neurochir. Suppl. (Wien). 1994. Vol. 60. P. 314–317.
30. Wang C., Zhang Y., Ding J. et al. Nicotinamide administration improves remyelination after stroke // Neural. Plasticity. 2017. Vol. 2017. ID 7019803.
31. Koh P.O. Nicotinamide attenuates the ischemic brain injury-induced decrease of Akt activation and Bad phosphorylation // Neurosci. Lett. 2011. Vol. 498. № 2. P. 105–109.
32. Юденкова О., Жуков В. Применение Цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии // Врач. 2006. № 5. С. 67–70.
33. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) // Врач. 2006. № 1. С. 60–65.
34. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К., Батоцыренов Б.В., Харитонов Т.В. Мультимодальное действие Цитофлавина при остром мозговом инсульте, развившемся на фоне метаболического синдрома // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 12. С. 44–47.
35. Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А. и др. Оценка эффективности Цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 12. С. 29–36.
36. Румянцева С.А., Силина Е.В., Цукурова Л.А. и др. Современные методы коррекции энергетического гомеостаза у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 4. С. 746–752.
37. Ковальчук В.В., Хафизова Т.Л., Галкин А.С. Применение нейрометаболической терапии в составе комплексной реабилитации пациентов после инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 11. С. 61–66.
38. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Клиническая эффективность Цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование) // Врач. 2006. № 13. С. 52–58.

Neuroprotective Therapy in Acute and Recovery Period of Ischemic Stroke

V.V. Zakharov, Ye.Yu. Kalimeyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Vladimir Vladimirovich Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Ischemic stroke is very common and serious neurological condition. The paper presents current practical approaches to patients management in acute, sub-acute and chronic periods of ischemic stroke. The paper shows current guidelines of thrombolytic therapy in acute phase of ischemic stroke and of recommendation on secondary stroke prevention including antihypertensive, antiplatelet or anticoagulant, hypolipidemic treatment, non-pharmacological prevention. The data about efficacy of neuroprotective and neurometabolic therapy is discussed also. Results of clinical trials and practical experience of neuroprotective and neurometabolic medication Cytoflavin are presented. Current approaches to non-pharmacological neurorehabilitation are discussed also.

Key words: ischemic stroke, transient ischemic attack, neuroprotective treatment, Cytoflavin

Ежегодная научно-практическая конференция

НЕВРОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

15 декабря 2017, Москва

Председатель:

Левин Олег Семенович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии.

В программе конференции:

- О соотношении нейропсихиатрии и психоневрологии. Левин О.С.
- Поведенческие нарушения при дементирующих заболеваниях. Гаврилова С.И.
- Поведенческие нарушения при неврологических заболеваниях. Федорова Н.В.
- Функциональные нарушения в неврологии. Дюкова Г.М.
- Психические нарушения при цервикальной дистонии. Артемьев Д.В.
- Пароксизмальный мозг в неврологии и психиатрии. Воробьева О.В.
- Нарушения вестибулярных функций высшего типа. Замерград М.В.
- Головная боль и черепно – мозговая травма. Обухова А.В.
- Психотические нарушения при неврологических заболеваниях. Васенина Е.Е.
- Нейросифилис. Бриль Е.В.
- Нейропсихиатрические нарушения при болезни Гентингтона. Ключников С.А.
- Семейная амилоидная полиневропатия: подходы к диагностике и лечению. Супонева Н.А.
- Парепротеинемические невропатии. Гинзберг М.А.
- Орексиногенные нарушения в клинической практике. Яковлева О.В.
- Глазные симптомы при неврологических заболеваниях. Ганькина О.А.

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация:

www.eesmedical.ru, info@eesmedical.ru, или по телефонам: +7 (985) 432-01-26, +7 (916) 567-35-29



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет)

³ Государственная
клиническая
больница
им. Е.О. Мухина,
Москва

Профилактика повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на эффективность и безопасность ривароксабана

О.Д. Остроумова^{1,2}, Г.Ф. Пиксина³, Е.Е. Павлеева¹, В.М. Фомина¹

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы профилактики повторного ишемического инсульта у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку на фоне неклапанной фибрилляции предсердий. Рассмотрены преимущества новых пероральных антикоагулянтов для вторичной профилактики ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Представлены новые положения европейских рекомендаций 2016 г. по профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Проанализированы результаты субанализа исследования ROCKET AF, в котором ривароксабан продемонстрировал большую эффективность и безопасность по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Подчеркивается, что ривароксабан имеет самую масштабную программу клинических исследований, как законченных, так и продолжающихся.

Ключевые слова: вторичная профилактика ишемического инсульта, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, ривароксабан

П риблизительно каждый четвертый инсульт является повторным событием [1]. За последние годы в Российской Федерации достигнуты серьезные успехи в снижении смертности от инсульта, следовательно, увеличилось количество выживших больных, нуждающихся во вторичной профилактике сосудистых событий. Под вторичной профилактикой понимают профилактику повторного инсульта, если у пациента уже был инсульт (ишемический или геморрагический), или профилактику

первого инсульта после транзиторной ишемической атаки (ТИА). У пациентов, выживших после ТИА или инсульта, риск возникновения ишемического инсульта после перенесенной ТИА в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же пола и возраста без ТИА [1]. При этом риск ишемического инсульта выше в течение первых нескольких недель и месяцев: более 20% инсультов после ТИА происходят в течение первого месяца, а почти половина – в течение первого года [1]. Вероятность развития инсульта выше и при повторных

ТИА [1]. У перенесших инсульт значительно (в 9 раз!) увеличивается риск развития повторного инсульта по сравнению с показателями в общей популяции лиц того же возраста и пола [2]. Кроме того, у пациентов, перенесших инсульт, в два-три раза выше риск инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и внезапной смерти [3]. В этой связи такие пациенты нуждаются в профилактике как церебральных, так и кардиальных осложнений. Одним из предикторов как первого, так и повторного инсульта является фибрилляция предсердий [1, 4]. В целом кардиогенная эмболия сосудов головного мозга ответственна приблизительно за 20% ишемических инсультов [4, 5]. Примерно в половине случаев в анамнезе имеется неклапанная фибрилляция предсердий, в четверти случаев – поражение клапанов сердца и почти в трети случаев – пристеночный тромб в левом желудочке [5]. Среди всех пациентов с фибрилляцией предсердий относительный риск инсульта наибольший (в 2,5 раза) у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе [2]. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что пациенты с ишемическим инсультом или ТИА и любой формой фибрилляции предсердий нуждаются в антикоагулянтной терапии [1, 4]. В 2007 г. был проведен и опубликован специальный метаанализ 29 исследований с участием 28 044 пациентов,



посвященный эффективности антагонистов витамина К и антитромбоцитарных препаратов (преимущественно ацетилсалициловой кислоты) в сравнении с плацебо в первичной и вторичной профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (табл. 1) [6]. Риск повторного инсульта на фоне применения антагонистов витамина К был значительно ниже такового при использовании как плацебо, так и ацетилсалициловой кислоты – на 8,4 и 7,0% соответственно. Следует подчеркнуть, что эффективность антикоагулянтной терапии значительно выше при вторичной профилактике по сравнению с первичной. В этой связи всем пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, имеющим любую форму фибрилляции предсердий, рекомендуется антикоагулянтная терапия с использованием антагониста витамина К (целевое международное нормализованное отношение (МНО) 2,5, диапазон 2,0–3,0) [1]. Варфарин при подборе оптимальной дозы эффективен в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий: по данным метаанализа клинических исследований, риск инсульта снижается на 64% [6]. Однако антагонисты витамина К, такие как варфарин, имеют значительные ограничения по применению. Прежде всего узкий терапевтический диапазон, в пределах которого обеспечивается достаточная защита от инсульта при низком риске геморрагических осложнений [7]. Для контроля антикоагулянтной активности антагонистов витамина К используют МНО. Однако на практике достижение и поддержание МНО в целевом диапазоне часто вызывает затруднения, так как антагонисты витамина К характеризуются медленным развитием и окончанием действия и подвержены многочисленным взаимодействиям с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (существует около 200 (!) препаратов, которые увеличивают или уменьшают активность варфарина) [8]. Неудивительно, что в связи с данными ограничениями, согласно специально проведенным ана-

Таблица 1. Снижение риска инсульта на фоне использования различных антитромботических препаратов при фибрилляции предсердий

Сравнение терапии	Абсолютное снижение риска инсульта, % в год	
	первичная профилактика	вторичная профилактика
Антагонисты витамина К против плацебо	2,7	8,4
Ацетилсалициловая кислота против плацебо	1,9	2,5
Антагонисты витамина К против ацетилсалициловой кислоты	0,7	7,0

лизам, до 50% пациентов, которые могут и должны получать лечение, не принимают антикоагулянты [9]. Вышесказанное обусловило поиск других вариантов лечения, соответствующих варфарину по эффективности, но вызывающих меньшие затруднения в клинической практике. В настоящее время в России доступны три новых пероральных антикоагулянта (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), которые имеют отличные от варфарина механизмы действия и свойства [10]. Они не требуют регулярного мониторинга коагуляции, слабее взаимодействуют с пищей и другими лекарствами. Все они по меньшей мере не уступали варфарину в профилактике инсульта и системной эмболии (первичная конечная точка в сравнительных исследованиях) [10–13]. Лечение всеми новыми антикоагулянтами сопровождалось выраженным снижением частоты внутричерепного кровоизлияния по сравнению с варфаринем [10–13]. Основные данные в пользу применения дабигатрана получены в исследовании RE-LY [11]. В рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE с участием 18 201 пациента с фибрилляцией предсердий были сопоставлены апиксабан и варфарин [12]. В рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET AF (14 269 пациентов с фибрилляцией предсердий) сравнивались ривароксабан и варфарин [13]. В данное исследование включались больные, перенесшие инсульт, переходящее нарушение мозгового кровообращения или системную эмболию и имевшие по крайней мере два

из таких факторов риска, как сердечная недостаточность, возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Пациенты получали ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день (15 мг/сут при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин (целевое МНО 2–3). Основной целью данного исследования было установить не меньшую эффективность ривароксабана по сравнению с варфаринем, что и было сделано (частота инсульта и системной эмболии – 1,7 против 2,2% в год, $p < 0,001$). В группе ривароксабана достигнуто статистически значимое снижение относительного риска внутричерепных (на 33%) и смертельных (на 50%) кровотечений [13]. Во всех этих ключевых исследованиях оценивалась эффективность и безопасность трех новых пероральных антикоагулянтов как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. При всей схожести включенного в исследования контингента больных есть ряд важных отличий, имеющих значение для клинической практики. В частности, в исследовании по ривароксабану приняли участие более коморбидные больные с сочетанной кардиальной патологией (сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией) и в два-три раза больше больных сахарным диабетом (табл. 2) [11–13], что в максимальной степени отражает характеристики пациентов в условиях реальной клинической практики в России. В контексте обсуждаемой в статье профилактики повторного инсульта особый инте-

Неврология



рес представляет исследование ROCKET AF, в которое было включено самое большое количество пациентов, перенесших инсульт или ТИА (табл. 3) [11–13].

В новые европейские рекомендации (2016) впервые введено положение о том, что у пациентов с фибрилляцией предсердий и инсультом/ТИА в анамнезе с целью вторичной

профилактики инсульта предпочтительно применять новые пероральные антикоагулянты, нежели антагонисты витамина К или ацетилсалициловую кислоту (класс рекомендаций I, уровень доказательств В). Кроме того, после перенесенных ТИА или инсульта комбинированная терапия пероральными антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами не рекомендуется (класс рекомендаций III, уровень доказательств В) [4].

Заслуживают внимания данные специального субанализа исследования ROCKET AF, в котором изучалась эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших и не перенесших инсульт или ТИА [14]. Среди пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, 7468 (52%) перенесли инсульт (n = 4 907, 65%) или ТИА (n = 2561, 34%). Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, имели в среднем 4 балла по шкале оценки риска инсульта при фибрилляции предсердий CHADS₂, пациенты без инсульта и ТИА – 3 балла. Результаты субанализа свидетельствуют о том, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, отмечается достоверно более высокая частота основных событий (инсульт, системная эмболия), чем у больных, которые до включения в исследование не имели в анамнезе инсульт или ТИА (рис. 1–3). Ривароксабан продемонстрировал сходную эффективность у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (см. рис. 2 и 3). У больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина, при этом отмечалась тенденция к более высокой эффективности ривароксабана. Частота летальных исходов – смерти от сосудистого и несосудистого заболевания у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, имела тенденцию к снижению

Таблица 2. Исходные данные пациентов по шкале CHADS₂, принимавших участие в исследованиях с контролем антагонистами витамина К

Параметр	ROCKET AF (n = 14 264)	ARISTOTLE (n = 18 201)	RE-LY (n = 18 113)
Средний балл	3,5	2,1	2,1
C Хроническая сердечная недостаточность	64%	35%	32%
H Артериальная гипертензия	91%	87%	79%
A Возраст ≥ 75 лет	44%	31%	40%
D Сахарный диабет	40%	25%	23%
S ₂ Инсульт/ТИА в анамнезе	52%	19%	20%

Таблица 3. Данные пациентов, принимавших участие в исследованиях с контролем антагонистами витамина К

Показатель	ROCKET AF	RE-LY	ACTIVE W	AMADEUS	SPORTIF V
Шкала CHADS₂					
Баллы, %:					
0–1	< 1	32	–	41	25
2	13	36	–	32	31
≥ 3	86	32	–	27	44
Медиана баллов	≥ 3	2	2	2	2
Факторы риска, %					
Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка ≤ 35%	63	32	30	23	39
Артериальная гипертензия	90	79	82	77	81
Возраст ≥ 75 лет	44	–	–	31	42
Сахарный диабет	40	23	21	10 ¹	19 ²
Перенесенный инсульт, ТИА или системная эмболия вне центральной нервной системы	55	20	15	24	18

¹ Сахарный диабет и возраст 65–75 лет.

² Сахарный диабет и возраст ≥ 65 лет.

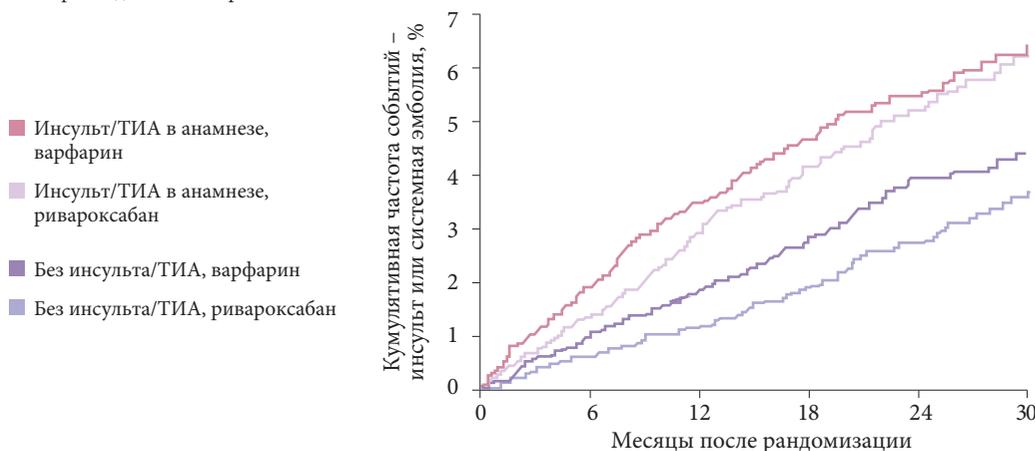
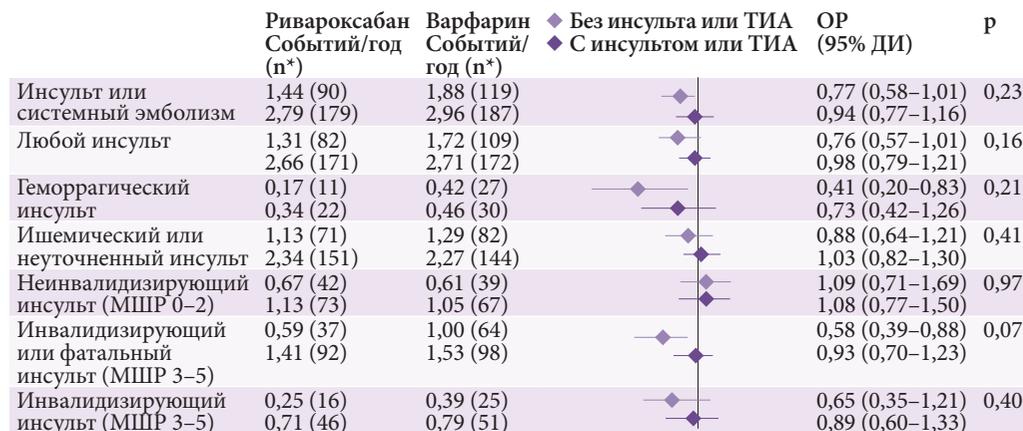


Рис. 1. Время до первичной конечной точки эффективности в исследовании ROCKET AF (кривая выживаемости Каплана – Майера)



при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (см. рис. 2 и 3). Частота смертельных кровотечений, а также внутричерепных кровотечений была меньше у больных, перенесших инсульт или ТИА, при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 4) [14]. Результаты субанализа исследования ROCKET AF доказывают, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, использование ривароксабана не уступает по эффективности и безопасности варфарину, что позволяет рекомендовать ривароксабан к широкому использованию для профилактики повторного инсульта. Кроме того, хотелось бы обратить особое внимание на то, что частота инфаркта миокарда у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, в исследовании ROCKET AF не отличалась при использовании ривароксабана и варфарина [14]. Как уже было сказано, у пациентов, перенесших инсульт, в два-три раза выше риск инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и внезапной кардиальной смерти [3]. Кроме того, по данным ряда метаанализов, ривароксабан показал самое высокое снижение риска инфаркта миокарда и/или острого коронарного синдрома по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами [15–17]. В крупном метаанализе, включившем 28 рандомизированных клинических исследований ривароксабана, аликсабана, дабигатрана и ксиломегатрана, только ривароксабан продемонстрировал статистически значимое снижение риска инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома на 22% (отношение рисков 0,78, 95%-ный доверительный интервал 0,69–0,89, $p < 0,001$) [15].



* Частота событий на 100 пациенто-лет.

Примечание. МШР – модифицированная шкала Рэнкина.

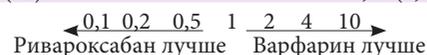
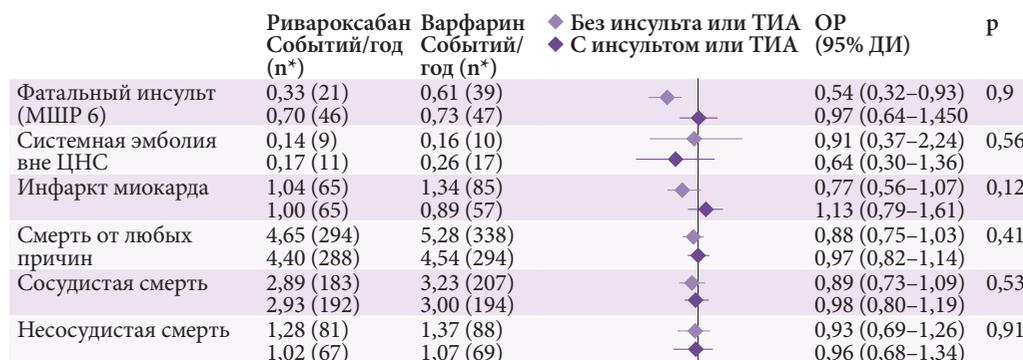


Рис. 2. Частота инсульта в зависимости от его типа на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)



* Частота событий на 100 пациенто-лет.

Примечание. МШР – модифицированная шкала Рэнкина, ЦНС – центральная нервная система.

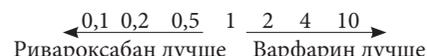
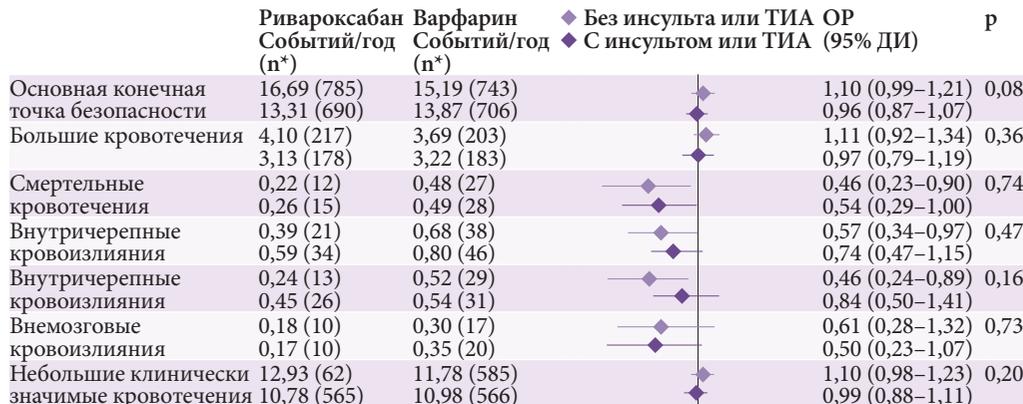


Рис. 3. Частота сердечно-сосудистых событий и смертность на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)



* Частота событий на 100 пациенто-лет.

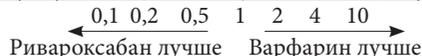


Рис. 4. Показатели безопасности терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)



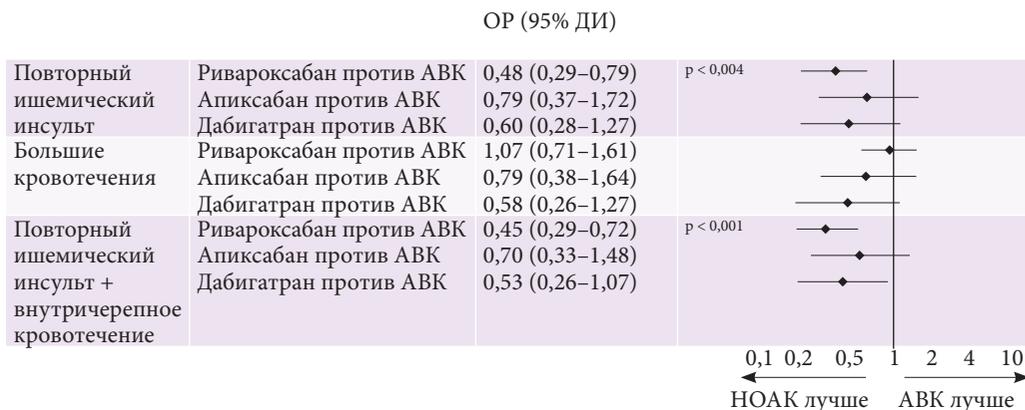
С. Coleman и соавт. в 2017 г. представили данные исследования REAFFIRM. Они выполнили ретроспективный анализ базы данных US Truven MarketScan в период с января 2012 по июнь 2015 г. с целью сравнения эффективности и безопасности ривароксабана, апиксабана и дабигатрана с варфарином во вторичной профилактике инсульта или системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике [18]. Первичной конечной точкой исследования была суммарная частота ишемического инсульта и внутричерепного кровотечения. Терапия ривароксабаном значительно снижала частоту комбинированной конечной точки (ишемический инсульт и внутричерепное кровотечение), статистически значимо ($p = 0,001$) уменьшала риск повторного ишемического инсульта (на 55% (!)) и не повышала риск внутричерепного кровотечения по сравнению с варфарином (рис. 5). Частота больших кровотечений была сопоставимой при применении ривароксабана и варфарина. На фоне приема апиксабана и дабигатрана частота комбинированной конечной точки, повторного ишемического инсульта и внутричерепного кровотечения была сопоставима с варфарином. Частота больших кровотечений также была сопоставимой при лечении апиксабаном или дабигатраном в сравнении с те-

рапией варфарином [18]. Выбор конечной комбинированной точки исследования (ишемический инсульт и внутричерепное кровотечение) отражает два наиболее сложных жизнеугрожающих состояния у этой категории пациентов. Принимая решение о назначении антикоагулянтной терапии, врач всегда взвешивает риски возникновения и инсульта, и кровотечения у каждого конкретного пациента. Однако не стоит забывать о том, что цель лечения – именно предупреждение кардиоэмболического осложнения, а риски кровотечений необходимо оценивать с позиции их возможной коррекции или устранения. Значительное преимущество ривароксабана – прием препарата один раз в день, два других новых пероральных антикоагулянта имеют режим дозирования два раза в день (утро, вечер). Для всех пациентов (с перенесенными инсультом или ТИА в анамнезе или без таковых) важен однократный прием препарата, поскольку это повышает приверженность пациентов лечению. Почти у половины (46%) пациентов, перенесших инсульт, имеются когнитивные нарушения, в том числе нарушения памяти, что увеличивает вероятность ситуаций, когда пациенты забывают принять препарат. Приверженность лечению у пациентов с инсультом в анамнезе снижается и за счет

постинсультной депрессии, которая выявляется примерно у каждого третьего (35%) [19, 20].

Преимущество ривароксабана в плане приверженности пациентов лечению убедительно продемонстрировано в проспективном исследовании повседневной клинической практики XANTUS [21]. XANTUS стало первым международным проспективным исследованием применения препарата ривароксабан (Ксарелто®) у широкой популяции пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и различным риском тромбоэмболических осложнений (CHADS₂ от 0 до 6). В рамках исследования оценивались безопасность и эффективность Ксарелто®, применяющегося в повседневной клинической практике для профилактики инсульта. Были включены 6 784 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий из 311 центров Европы (в том числе России), Канады и Израиля. Решение о назначении препарата и подборе дозы принималось лечащим врачом. За пациентами наблюдали в течение одного года или до 30 дней после преждевременного прекращения лечения. Исследование XANTUS подтвердило высокие показатели постоянства терапии и удовлетворенности лечением ривароксабаном. 80% пациентов продолжали принимать препарат Ксарелто® в течение года, и более 75% пациентов были удовлетворены/очень удовлетворены лечением.

Выбор дозы ривароксабана 20 мг один раз в день был определен в соответствии с результатами исследований фазы II для программы лечения тромбоза глубоких вен. Исследования подбора доз EINSTEIN DVT [22] и ODIXa DVT [23] продемонстрировали, что эффективность ривароксабана не возрастала с ростом суточной дозы (20, 40, 60 мг в ODIXa DVT, 20, 30, 40 мг в EINSTEIN DVT), а число массивных кровотечений было одинаковым независимо от суточной дозы и сравнимо с таковым при использовании стандартной терапии. По результатам исследования в качестве суточной дозы (как наименьшей из исследованных эффек-



Примечание. АВК – антагонисты витамина К, НОАК – новый пероральный антикоагулянт.

Рис. 5. Преимущества новых пероральных антикоагулянтов перед варфарином во вторичной профилактике инсульта/системных эмболий (исследование REAFFIRM)*

* Результаты не подлежат прямому сравнению.



тивных доз) была выбрана доза 20 мг. Клинико-фармакологические исследования фазы I–II также показали, что ривароксабан ингибирует синтез тромбина (и таким образом предупреждает активацию свертывания крови) до 24 часов после приема [24]. Все эти данные обусловили выбор режима приема – таблетка один раз в день. Хорошие результаты субанализа исследования ROCKET AF по эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших инсульт или ТИА, послужили отправной точкой для исследования NAVIGATE ESUS, которое проводится в настоящее время. Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность 15 мг ривароксабана и 100 мг ацетилсалициловой кислоты [25]. Это первое специально спланированное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование

фазы III по применению нового перорального антикоагулянта (ривароксабана) для профилактики повторного инсульта и системных эмболий у пациентов с недавно перенесенным инсультом неизвестного происхождения. Планируемое количество пациентов в исследовании – 7000, время, прошедшее от момента развития инсульта, – более семи дней. Результаты ожидаются после 2018 г.

Когда начинать или возобновлять антикоагулянтную терапию у пациентов с фибрилляцией предсердий после перенесенного инсульта или ТИА? Согласно новым европейским рекомендациям (2016) определяющим фактором является тяжесть текущего инсульта: чем больше инсульт, тем выше риск геморрагических осложнений в случае раннего назначения антикоагулянтов. Поэтому эксперты рекомендуют начинать принимать антикоагулянты в период с первых (при ТИА) по 12-е сутки

в зависимости от размера инсульта. У пациентов с «большими» инсультами (> 8 баллов по Шкале оценки тяжести инсульта (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS)) перед началом антикоагулянтной терапии следует проводить повторное томографическое исследование для исключения геморрагической трансформации (рис. 6) [4]. Не менее важный вопрос – срок начала антикоагулянтной терапии после внутримозгового кровоизлияния. В ряде ситуаций антикоагулянты могут быть назначены через четыре – восемь недель после внутримозгового кровоизлияния (особенно если его причина была устранена или сопутствующие факторы риска кровотечений, например неконтролируемая артериальная гипертония, были скорректированы) [4]. Антикоагулянтная терапия в этой ситуации снижает риск повторных ишемических инсультов и смертность. Решение

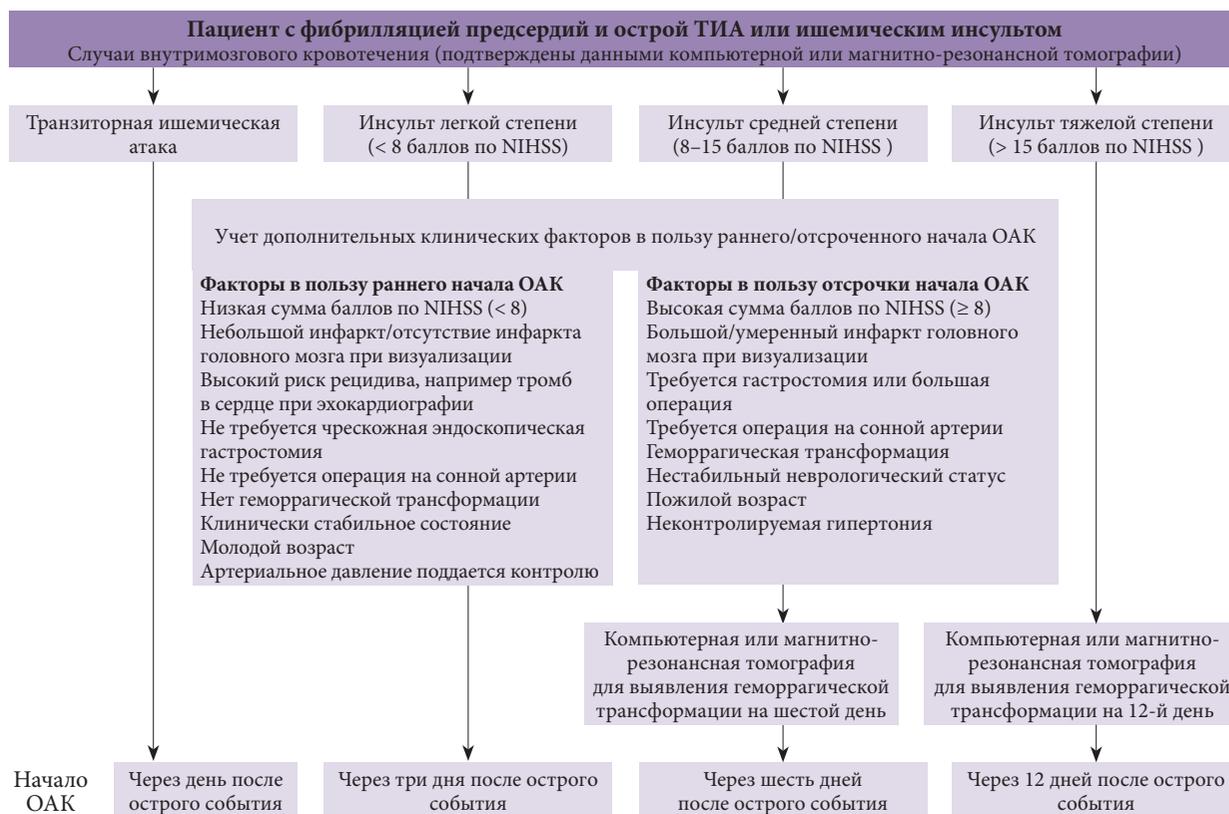


Рис. 6. Начало или продолжение пероральной антикоагулянтной терапии (ОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий после инсульта или ТИА*

* Основано в большей степени на мнении экспертов, нежели на проспективных данных.

Неврология



Рис. 7. Начало или возобновление пероральной антикоагулянтной терапии (ОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий после внутричерепного кровотечения*

* Основано на мнении экспертов и ретроспективных данных. Все пациенты до лечения должны пройти обследование у мультидисциплинарной бригады (специалист по инсультам/невролог, кардиолог, нейрорадиолог и нейрохирург).

о возобновлении терапии антикоагулянтами должно приниматься коллегиально кардиологом, неврологом и нейрохирургом. В новых европейских рекомендациях представлен подробный алгоритм назначения антикоагулянтов после внутричерепного кровоизлияния, основанный на мнении экспертов и данных ретроспективных исследований (рис. 7) [4].

В целом ривароксабан имеет самую масштабную программу уже завершившихся клинических

исследований, в том числе с участием пациентов с фибрилляцией предсердий при плановой кардиоверсии, острым коронарным синдромом, неклапанной фибрилляцией предсердий после плановой установки стента и др. Следовательно, в настоящее время ривароксабан – наиболее изученный новый пероральный антикоагулянт. Необходимо отметить, что во всех исследованиях ривароксабана была достигнута первичная цель. Кроме того, проводится еще

целый ряд исследований по применению ривароксабана в ортопедии/травматологии, у тяжелых лежачих терапевтических пациентов, у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза, в педиатрической практике, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Все эти данные позволяют говорить о том, что ривароксабан является препаратом первого выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений в клинической практике. *

Литература

1. *Farie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 1. P. 227–276.
2. *Wilterdink J.L., Easton J.D.* Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease // *Arch. Neurol.* 1992. Vol. 49. № 8. P. 857–863.
3. *Dharmoon M.S., Tai W., Boden-Albala B.* Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke // *Stroke*. 2007. Vol. 38. № 6. P. 1752–1758.
4. *Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Europace*. 2016. Vol. 18. № 11. P. 1609–1678.
5. *Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force // Arch. Neurol.* 1989. Vol. 46. № 7. P. 727–743.
6. *Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.* Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.
7. *Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al.* Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 11. P. 1019–1026.
8. *Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 622–627.*
9. *Rowan S.B., Bailey D.N., Bublitz C.E. et al.* Trends in anticoagulation for atrial fibrillation in the U.S.: an analysis



- of the national ambulatory medical care survey database // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. № 14. P. 1561–1565.
10. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.
 11. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
 12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
 13. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.
 14. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF // Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. № 4. P. 315–322.
 15. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // BMJ Open. 2012. Vol. 2. № 5. ID e001592.
 16. Loke Y.K., Pradhan S., Yeong J.K., Kwok C.S. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison // Br. J. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 78. № 4. P. 707–717.
 17. Torniyos A., Kehl D., D'Ascenzo F., Komócsi A. Risk of myocardial infarction in patients with long-term non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment // Prog. Cardiovasc. Dis. 2016. Vol. 58. № 5. P. 483–494.
 18. Coleman C.I., Peacock W.F., Bunz T.J., Alberts M.J. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack // Stroke. 2017. Vol. 48. № 8. P. 2142–2149.
 19. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Результаты исследования ROCKET AF // Медицинский совет. 2014. № 5. С. 6–11.
 20. Kelly-Hayes M., Beiser A., Kase C.S. et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2003. Vol. 12. № 3. P. 119–126.
 21. Camm A.J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 14. P. 1145–1153.
 22. Büller H.R., Lensing A., Prins M.H. et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study // Blood. 2008. Vol. 112. № 6. P. 2242–2247.
 23. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor Rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) Study // Circulation. 2007. Vol. 116. № 2. P. 180–187.
 24. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F. et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity // J. Clin. Pharmacol. 2007. Vol. 47. № 11. P. 1398–1407.
 25. Rivaroxaban versus aspirin in secondary prevention of stroke and prevention of systemic embolism in patients with recent embolic stroke of undetermined source (NAVIGATE ESUS) // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02313909.

Prevention of Recurrent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: Focus on Rivaroxaban Efficacy and Safety

O.D. Ostroumova^{1,2}, G.F. Piksina³, Ye.Ye. Pavleyeva¹, V.M. Fomina¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

³ City Clinical Hospital named after of E.O. Mukhin, Moscow

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

The article is dedicated to prevention of recurrent ischemic stroke in patients with stroke or transient ischemic attack on the background of non-valvular atrial fibrillation. The advantages of anticoagulation therapy for secondary prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation – a vitamin K antagonist warfarin and novel oral anticoagulants (Xa inhibitors of coagulation factor rivaroxaban and apixaban, a direct thrombin inhibitor dabigatran) are considered. New provisions of the European recommendations of 2016 on the prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation are presented. The results of the ROCKET AF substudy, where rivaroxaban has demonstrated its efficacy and safety compared with warfarin in patients with atrial fibrillation, stroke or transient ischemic attack, are described. It has been concluded that rivaroxaban is the most ambitious program of clinical trials, as completed, and continuing into the present.

Key words: secondary prevention of ischemic stroke, atrial fibrillation, oral anticoagulants, rivaroxaban

Неврология



Российский
геронтологический
научно-клинический
центр – обособленное
структурное
подразделение
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета имени
Н.И. Пирогова,
Москва

Патогенетические варианты когнитивных расстройств после инсульта и возможности дифференцированной терапии

М.А. Чердак

Адрес для переписки: Мария Алексеевна Чердак, maria.cherdak@yandex.ru

Несмотря на тенденцию к снижению смертности от инсульта, показатели инвалидизации после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения остаются очень высокими. Постинсультные когнитивные расстройства нарушают функциональный статус пациентов независимо от двигательного дефекта и сопряжены с низкой эффективностью проводимой терапии и выраженным ухудшением качества жизни самих пациентов и лиц, ухаживающих за ними. Патогенетически постинсультные когнитивные расстройства представляют собой гетерогенную группу заболеваний и у значительного числа пациентов определяются сочетанием различных сосудистых (острых и хронических) и нейродегенеративных изменений. Своевременная диагностика постинсультных когнитивных расстройств с оценкой вклада в клиническую картину разных факторов может иметь значение для выбора оптимальной терапии когнитивных расстройств у лиц, перенесших инсульт.

Ключевые слова: инсульт, субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия, деменция, когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, мемантин

Несмотря на сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости и его распространенности, успехи и достижения в области медицины второй половины XX в., а также меняющиеся социальные условия привели к значимому снижению смертности от данной причины. Так, в США за период с 1960 по 2008 г. смертность от инсульта снизилась в четыре раза [1]. Более высокая выживаемость лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), обуславливает актуальность мер по уменьшению выраженности инвалидизации, связанной с инсультом. Считается, что стойкая инвалидизация после инсульта наблюдается не менее чем у трети пациентов [2].



Долгое время внимание как самих пациентов, так и врачей было приковано к двигательным и чувствительным нарушениям. Однако инсульт также тесно связан с когнитивными расстройствами (КР), которые зачастую «находятся в тени» прочего неврологического дефицита и длительно остаются нераспознанными.

В последние годы все больше исследователей сходятся в том, что КР той или иной степени выраженности могут быть обнаружены у подавляющего большинства лиц, перенесших инсульт. Вместе с тем показатель распространенности постинсультных КР (ПИКР) определяется многочисленными факторами, включая временной интервал между диагностикой КР и развитием инсульта, этнические особенности изучаемой популяции, а также используемые критерии диагностики, поскольку единые общепринятые критерии ПИКР в настоящее время отсутствуют. В целом для диагностики ПИКР необходимо подтверждение временной связи между выявляемыми КР и эпизодом ОНМК. Согласно критериям NINDS-AIREN, промежуток между инсультом и развитием КР не должен составлять более трех месяцев [3]. Тем не менее существует практика разделения ПИКР на ранние (диагностированные в период до трех месяцев от момента инсульта) и поздние (от трех месяцев до года) [4]. По данным разных авторов, частота ПИКР может достигать более 90% [5, 6], причем у более чем трети пациентов с КР после инсульта их тяжесть соответствует деменции. Постинсультная деменция – независимый фактор инвалидизации и смертности пациентов, она затрудняет не только реабилитацию, но и вторичную профилактику инсульта, способствует ухудшению качества жизни как самих пациентов, так и ухаживающих за ними лиц. Это подчеркивает значимость

своевременной диагностики и лечения КР после перенесенного инсульта.

Патогенез и факторы риска постинсультных когнитивных расстройств

Патогенетически ПИКР крайне разнородны, что определяет их клиническую картину, динамику процесса и эффективность терапии. В 1970-е гг. предполагалось, что инсульт может стать непосредственной причиной деменции при общем объеме зон инфаркта более 100 мл [7]. Однако, согласно последним данным, важен не столько объем инфаркта, сколько его соответствие стратегическим для когнитивной деятельности зонам головного мозга [2]. Еще большее значение имеют предшествующие морфологические изменения вещества головного мозга различной природы. Установлено, что инсульт становится непосредственной причиной деменции не более чем в половине случаев ПИКР [8]. Считается, что у 10–26% пациентов, перенесших инсульт, деменция предшествовала развитию инсульта [9, 10]. При этом частота предынсультных КР, не достигающих степени деменции, еще выше – 32–50% [6, 11, 12].

Показано, что у пациентов пожилого возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений инсульт – один из основных предикторов нарастания выраженности КР. Инсульт в два раза увеличивает риск дальнейшего развития деменции, что отражает кумулятивный эффект патоморфологических изменений [13]. Необходимо учесть, что риск КР сопряжен не только с клинически явными эпизодами нарушения мозгового кровообращения, но и с «немыми» инфарктами, которые, по данным популяционных исследований, встречаются у 5–62% пациентов пожилого возраста [14].

У пациентов, перенесших инсульт, тяжесть КР зависит от ряда факторов: возраста

и уровня образования, доинсультного состояния когнитивных функций, заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии, сахарного диабета, мерцательной аритмии), клинических характеристик инсульта (тяжести неврологического дефицита, локализации зоны поражения, числа предшествующих эпизодов ОНМК) [6, 8, 11, 15]. Наиболее вероятно развитие постинсультной деменции у больных пожилого и старческого возраста с низким уровнем образования, страдающих хроническими заболеваниями, перенесших повторные инсульты, имеющих множественные очаговые изменения головного мозга, с преимущественным расположением патологических очагов в стратегических зонах (самые важные с точки зрения познавательной деятельности – префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина), а также при КР, предшествовавших инсульту.

Среди сопутствующих инсульту церебральных заболеваний, вносящих существенный вклад в формирование ПИКР, ведущую роль играют диффузное поражение глубоких отделов вещества головного мозга, ассоциированное с хронической недостаточностью их кровоснабжения, и нейродегенеративные изменения, чаще в рамках сопутствующей болезни Альцгеймера (БА).

Сосудистые когнитивные расстройства

По современным представлениям ПИКР – один из вариантов более широкой группы так называемых сосудистых КР. Если ранее именно инсульт считался одним из основных этиологических факторов сосудистых КР, то в последнее время больше значения придают их бе-

психиатрия



зынсультному варианту, ассоциированному с поражением малых сосудов подкорковых отделов вещества головного мозга (субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии – САЭ). САЭ опосредуется расстройством ауторегуляции вещества головного мозга, преимущественно его глубоких отделов, за счет нарушения как функции эндотелия малых церебральных сосудов, так и нарастающих морфологических изменений артериальной стенки под воздействием ряда факторов, из которых важнейший – артериальная гипертензия [16]. Показано, что артериальная ригидность служит независимым фактором патологических микроциркуляторных изменений, например церебральных микрокровоизлияний, асимптомных лакунарных инфарктов и диффузного изменения белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатия), составляющих морфологическую основу САЭ. Лейкоареоз как МР-эквивалент лейкоэнцефалопатии, а также лакунарные инсульты, характерные для САЭ, – независимые предикторы когнитивного снижения [17]. Во Фраммингемском исследовании выраженный лейкоареоз увеличивал риск развития ОНМК в два раза [18]. Выраженная лейкоэнцефалопатия повышала риск смерти от любой причины более чем в два раза и риск последующего развития деменции – более чем в четыре раза [19]. Эти данные хорошо согласуются с результатами других крупномасштабных популяционных исследований и отражают клиническую значимость лейкоареоза [20, 21]. В исследовании LADIS изучались КР, ассоциированные с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Установлено, что лейкоареоз и лакунарные инфаркты коррелировали с нарушением исполнительных функций, темпом психических процессов и общим состоянием когнитивной сферы [22].

В отдельных исследованиях было показано, что независимо от изменений белого вещества и наличия лакунарных инфарктов о более выраженной тяжести КР свидетельствует атрофия коры головного мозга, особенно медиальных отделов височных долей [22–24]. Она, с одной стороны, может быть вторичной к изменениям белого вещества головного мозга [24], а с другой – свидетельствовать о сопутствующем нейродегенеративном заболевании, например БА [6].

Болезнь Альцгеймера

По данным различных источников, типичная клиническая картина БА с течением времени развивается у 19–61% пациентов, перенесших инсульт [25, 26]. В таком случае правильнее считать деменцию смешанной, сосудисто-дегенеративной [27]. Для БА и сосудистых КР характерна сложная взаимосвязь: от общности факторов риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, мерцательная аритмия, генотип АПОЕ, гипертоническая недостаточность и сердечная недостаточность) до взаимопотенцирующих эффектов. Согласно морфологическим исследованиям, более чем у двух третей больных с вероятной сосудистой деменцией отмечаются признаки сопутствующей БА [28]. В свою очередь при БА часто выявляются церебральная амилоидная ангиопатия, «немые» инфаркты и внутримозговые кровоизлияния, патологические изменения перивентрикулярного белого вещества [29]. Развитие инсульта более чем в два раза ускоряет степень прогрессирования БА [30]. Предполагается, что за счет патологических изменений сосудистого русла в виде амилоидной ангиопатии БА сама по себе способна стать причиной ОНМК [15], причем наиболее типичны для БА корковые микрокровоизлияния [31].

Церебральные микрокровоизлияния, определяемые как геморрагические очаги размером менее 5 мм, признаны биомаркером и САЭ, и церебральной амилоидной ангиопатии [32]. Среди пациентов с ишемическим инсультом церебральные микрокровоизлияния отмечались в 35% случаев, а среди пациентов с внутримозговым кровоизлиянием – в 60% [33]. В проспективном исследовании с наблюдением пациентов в течение 5,7 года было показано, что церебральные микрокровоизлияния, особенно расположенные в глубоких отделах вещества головного мозга, взаимосвязаны с нарушением лобных и исполнительных функций [34]. В целом локализация церебральных микрокровоизлияний зависит от фоновой патологии. Например, для БА с сопутствующей церебральной амилоидной ангиопатией типично корковое расположение очагов, а для сосудистой энцефалопатии – подкорковая локализация церебральных микрокровоизлияний [35].

Диагностика постинсультных когнитивных расстройств

Среди методов диагностики, позволяющих дифференцировать разные подтипы ПИКР, можно выделить клинические, инструментальные и лабораторные.

Клиническая оценка включает исследование неврологического и нейропсихологического статусов, которые во многом будут зависеть от пораженной инсультом области головного мозга. В то же время некоторые клинические признаки могут отражать и другую сопутствующую ОНМК церебральную патологию. Для САЭ характерно сочетание нарушения лобных и исполнительных функций и неврологического дефицита, свидетельствующего о разобщении лобной коры и подкорковых образований (при значительной выраженности лейкоэнцефалопатии нев-



рологические синдромы могут включать псевдобульбарный синдром, амиостатические расстройства, нарушения походки по типу лобной дизбазии, нарушение контроля тазовых функций) [16]. При сопутствующей БА можно выявить типичный дисмнестический синдром в виде «гиппокампальных» нарушений памяти в тесте контролируемого запоминания списка слов, снижения семантической речевой активности, а также недостаточность номинативной функции речи по типу амнестической афазии и апракто-агностические расстройства. Тем не менее в зависимости от расположения сосудистых очагов в головном мозге значимость указанных клинических признаков в дифференциальной диагностике ПИКР может быть невелика. При развитии ПИКР желательнее провести развернутое нейропсихологическое тестирование с сопоставлением выявляемых синдромов и нейровизуализационной картины. Однако в повседневной практике целесообразно применение кратких шкал оценки когнитивной дисфункции, из которых лучше использовать шкалы, позволяющие оценить в том числе лобные и исполнительные функции (например, Монреальская шкала оценки когнитивных функций [36]). Важную роль играет ретроспективная оценка КР, предшествовавших инсульту, для чего разработаны опросники, например IQCODE, согласно которому КР различной выраженности (включая недементные расстройства) до инсульта отмечаются у 29–42% пациентов [6, 10, 11, 37]. Инструментальные и лабораторные методы диагностики, с одной стороны, направлены на определение факторов риска цереброваскулярных заболеваний, включая атеросклероз магистральных артерий головы и сосудов шеи, исключение заболеваний сердца (в том числе пароксизмальные нарушения

ритма сердца), дисметаболических состояний (сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы), что важно с позиции вторичной профилактики инсульта. С другой стороны, инструментальное обследование может помочь оценить вклад в ПИКР не только сосудистых, но и нейродегенеративных факторов.

Важнейший метод при обследовании пациентов с ПИКР – магнитно-резонансная томография головного мозга. Она позволяет уточнить размеры зоны поражения головного мозга, оценить присутствие и количество «немых» инсультов, выраженность лейкоэнцефалопатии, атрофии головного мозга, в том числе височных долей и областей гиппокампа, что может служить косвенным признаком сопутствующей БА. С помощью исследования в режиме T2-взвешенных изображений (с применением последовательности градиентного эха) можно установить наличие, количество и локализацию церебральных микрокровоизлияний [32].

Известно, что постановка точного прижизненного нозологического диагноза у пациентов с синдромом деменции вызывает сложности. Высокоэффективный метод прижизненной диагностики БА – исследование цереброспинальной жидкости с оценкой нейрохимических маркеров, к которым относятся концентрация бета-амилоида(1-42), общего и фосфорилированного тау-протеина [38]. Наиболее высокой чувствительностью и специфичностью обладает индекс отношения концентрации фосфорилированного тау-протеина и бета-амилоида [39]. Показано, что комбинирование нейрохимических маркеров с данными магнитно-резонансной томографии позволяет с высокой достоверностью прижизненно диагностировать сопутствующую БА [40]. Масштабных исследований по изучению

ликворных маркеров нейродегенерации у лиц, перенесших инсульт, не проводилось. Однако в нашем исследовании на основе корреляционного анализа ликворных, нейровизуализационных и клинических факторов, а также анализа динамики маркеров цереброспинальной жидкости в течение нескольких месяцев после ОНМК была подтверждена пригодность этого диагностического метода для выявления сопутствующей нейродегенерации альцгеймеровского типа уже в остром периоде ишемического инсульта [6].

Лечение постинсультных когнитивных расстройств

С практической точки зрения определение подтипа ПИКР позволяет выбрать оптимальную терапию и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Безусловно, все пациенты, перенесшие инсульт, вне зависимости от сопутствующего нейродегенеративного процесса, нуждаются в адекватной вторичной профилактике инсульта с коррекцией артериальной гипертензии, назначением статинов, дезагрегантов или при мерцательной аритмии антикоагулянтов. Как показало наблюдательное исследование, полноценная вторичная профилактика ишемического инсульта ассоциируется с более низкой частотой ПИКР [41]. Определенные терапевтические сложности могут быть связаны с обнаружением у пациента множественных церебральных микрокровоизлияний, поскольку это ограничивает прием препаратов, влияющих на свертываемость крови. Так, было отмечено некоторое увеличение риска внутримозгового кровоизлияния при дезагрегантной и антикоагулянтной терапии [35]. Впрочем, единые клинические рекомендации по данной проблеме пока не разработаны. Таким образом, риск повторного ОНМК у каждого конкретного пациента должен быть тща-

психиатрия



тельно взвешен относительно риска увеличения числа церебральных микрокровоизлияний и развития геморрагического инсульта.

Важное значение имеет нейропсихологическая реабилитация, в том числе тренировка нарушенных функций. Кроме того, необходимо корректировать аффективные и поведенческие нарушения, в частности депрессию. Следует помнить, что многие традиционно применяемые для этого препараты обладают способностью ухудшать когнитивные функции (вплоть до развития делирия) за счет выраженного седативного или холинолитического действия, что требует тщательного выбора препаратов и их доз. При лечении постинсультной депрессии оправданно назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, лишенных холинолитических свойств.

Если КР достигают степени деменции, показаны специфические противодементные средства с целью уменьшения выраженности КР и сопутствующего ухудшения функционального статуса пациента. Благодаря успешной противодементной терапии снижается потребность в постороннем уходе и зачастую повышается комплаенс, необходимый для успешной вторичной профилактики ОНМК. Кроме того, противодементные препараты сами по себе уменьшают выраженность некогнитивных нервно-психических нарушений: апатии, бреда, эмоциональной лабильности, агрессии [42, 43].

К средствам базисной противодементной терапии относятся две группы препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и блокаторы глутаматергических NMDA-рецепторов. Действие ингибиторов ацетилхолинэстеразы заключается в коррекции дефицита ацетилхолина, ассоциированного с поражением центральных холинергических структур. Несмотря на под-

твержденный в животных моделях хронической гипоперфузии мозга дефицит ацетилхолина, исследования с участием пациентов с ПИКР показали умеренный эффект подобной терапии, по-видимому, более явный при сопутствующей БА [44].

Терапия антагонистами NMDA-рецепторов подразумевает использование препаратов мемантина (Акатинол Мемантин). Предположительно Акатинол Мемантин обладает нейропротективными свойствами, что имеет важное значение как при «чисто сосудистых» КР, так и при БА [2, 42]. Одним из важных патогенетических факторов гибели нейронов в зоне ишемической полутени считается NMDA-опосредованная эксайтотоксичность [12, 45]. Нейропротективное действие мемантина достигается за счет ингибирования внутриклеточного тока кальция, нормализации синаптической передачи и восстановления соотношения сигнала и «шумового» фона [46]. Терапия мемантином приводит к уменьшению клинической выраженности нарушений, которые свойственны именно сосудистым КР и часто отмечаются у пациентов, перенесших ОНМК, включая дефицит концентрации внимания и нейродинамические расстройства [47]. Дифференцированный подход к пациентам с сосудистой деменцией показал, что эффективность мемантина существенно зависит от подтипа КР. Наиболее выраженный эффект отмечался у пациентов с изменениями, характерными для болезни малых сосудов (САЭ) [26]. Кроме того, в эксперименте с моделированием ишемического инсульта у мышей использование мемантина в раннем периоде ОНМК в дозах, сопоставимых с назначаемым людям, способствовало более быстрому восстановлению двигательных и чувствительных нарушений, в том числе за счет уменьшения реактивного астроглиоза

и активации сигнального пути, опосредованного мозговым нейротрофическим фактором [48]. Назначение Акатинола Мемантина пациентам с ПИКР, в том числе при недементной выраженности КР, ассоциировалось с более быстрым и значительным регрессом КР, что подтверждалось результатами нейропсихологического тестирования. Подобная терапия сопровождалась более выраженным улучшением самочувствия, бытовой и социальной адаптации пациентов [12].

В целом опыт применения Акатинола Мемантина у пациентов с недементными формами КР указывает на хорошую переносимость подобной терапии и эффективность как при чисто нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях, так и при смешанной патологии [49].

Выбор специфической терапии после перенесенного инсульта должен проводиться с учетом не только подтипа деменции, но и сопутствующих заболеваний и побочных эффектов. Пациенты с ПИКР часто страдают различными метаболическими и сердечно-сосудистыми фоновыми заболеваниями, требующими постоянного приема многочисленных препаратов, что само по себе сопряжено с более высоким риском осложнений лекарственной терапии. В клинических исследованиях показано, что лечение ингибиторами ацетилхолинэстеразы зачастую ограничено большим числом побочных эффектов, в то время как Акатинол Мемантин, как правило, переносится лучше [2].

Заключение

ПИКР представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Клинические проявления существенно варьируются в зависимости от морфологической основы КР в виде сочетания зон очагового поражения головного мозга на фоне ОНМК (как правило, множественных) с диффузными изменениями глубоких

АКАТИНОЛ.

Если дальше
не вяжется.

Проверено временем

Акатинол – эффективный и безопасный препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

- когнитивных нарушениях
- снижении повседневной активности
- поведенческих расстройствах
- проблемах общения

Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123317, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru

Акатинол Мемантин. Регистрационный номер: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: Назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели – в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели – в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели – 20 мг/сут. Побочное действие: Часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: Таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама



отделов белого вещества или нейродегенеративным процессом. Своевременная диагностика и коррекция КР, включая лекарственные и нелекарственные методы, позволяют оптимизировать ведение подобных пациентов и улучшить общий прогноз. *

Литература

1. *Towfighi A., Saver J.L.* Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 8. P. 2351–2355.
2. *Sun J.H., Tan L., Yu J.T.* Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management // *Ann. Transl. Med.* 2014. Vol. 2. № 8. ID 80.
3. *Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology*. 1993. Vol. 43. № 2. P. 250–260.
4. *Левин О.С., Васенина Е.Е., Трусова Н.А. и др.* Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений // *Пожилой пациент*. 2016. Т. 1. № 5. С. 9–16.
5. *Pendlebury S.T., Rothwell P.M.* Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol*. 2009. № 8. P. 1006–1018.
6. *Чердак М.А., Яхно Н.Н.* Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств // *Неврологический журнал*. 2012. Т. 17. № 5. С. 10–15.
7. *Tomlinson B.E., Blessed G., Roth M.J.* Observations on the brains of demented old people // *Neurol. Sci.* 1970. Vol. 11. № 3. P. 205–242.
8. *Hénon H., Pasquier F., Leys D.* Poststroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* 2006. Vol. 22. № 1. P. 61–70.
9. *Brainin M., Tuomilehto J., Heiss W.D. et al.* Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research // *Eur. J. Neurol*. 2015. Vol. 22. № 2. P. 229–238.
10. *Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А.* Постинсультные когнитивные нарушения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. Т. 108. № S22 (Инсульт). С. 16–21.
11. *Serrano S., Domingo J., Rodriguez-Garcia E. et al.* Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study // *Stroke*. 2007. Vol. 38. № 1. P. 105–110.
12. *Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю.* Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином // *Клиническая геронтология*. 2005. Т. 11. № 8. С. 49–52.
13. *Savva G.M., Stephan B.C.* Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 1. P. e41–e46.
14. *Fanning J.P., Wong A.A., Fraser J.F.* The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts // *BMC Med*. 2014. Vol. 12. ID 119.
15. *Erkinjuntti T.* Vascular cognitive deterioration and stroke // *Cerebrovasc. Dis.* 2007. Vol. 24. Suppl. 1. P. 189–194.
16. *Исайкин А.И., Чердак М.А.* Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии хронических нарушений мозгового кровообращения // *Нервные болезни*. 2016. № 3. С. 20–26.
17. *Pantoni L.* Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges // *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9. № 7. P. 689–701.
18. *Debette S., Beiser A., DeCarli C. et al.* Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 4. P. 600–606.
19. *Smith E.E.* Leukoaraiosis and stroke // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 10. Suppl. P. S139–S143.
20. *Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al.* Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 13. P. 1215–1222.
21. *Longstreth W.T., Arnold A.M., Beauchamp N.J. et al.* Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study // *Stroke*. 2005. Vol. 36 № 1. P. 56–61.
22. *Jokinen H., Kalska H., Ylikoski R. et al.* Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease – the LADIS Study // *Cerebrovasc. Dis.* 2009. Vol. 27. № 4. P. 384–391.
23. *Kooistra M., Geerlings M.I., van der Graaf Y. et al.* Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The Second Manifestations of ARterial disease – Magnetic Resonance (SMART-MR) study // *Neurobiol. Aging*. 2014. Vol. 35. № 1. P. 35–41.
24. *Zi W., Duan D., Zheng J.* Cognitive impairments associated with periventricular white matter hyperintensities are mediated by cortical atrophy // *Acta. Neurol. Scand.* 2014. Vol. 130. № 3. P. 178–187.
25. *Barba R., Castro M.D., del Mar Morin M. et al.* Prestroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* 2001. Vol. 11. № 3. P. 216–224.
26. *Kavirajan H., Schneider L.S.* Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Neurol*. 2007. Vol. 6. № 9. P. 782–792.
27. *Мхитарян Э.А., Преображенская И.С.* Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. № S1. С. 31–37.
28. *Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al.* Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2002. Vol. 16. № 4. P. 203–212.
29. *Mok V., Leung E.Y., Chu W. et al.* Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia // *J. Neurol. Sci.* 2010. Vol. 290. № 1-2. P. 135–137.

Неврология



30. Kimberly W.T., Gilson A., Rost N.S. et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy // *Neurology*. 2009. Vol. 72. № 14. P. 1230–1235.
31. Cai Z., Wang C., He W. et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease // *Clin. Interv. Aging*. 2015. Vol. 10. P. 1695–1704.
32. Park J.H., Seo S.W., Kim C. et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: in vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment // *Ann. Neurol*. 2013. Vol. 73. № 5. P. 584–593.
33. Cordonnier C., Al-Shahi Salman R., Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting // *Brain*. 2007. Vol. 130. Pt. 8. P. 1988–2003.
34. Gregoire S.M., Smith K., Jäger H.R. et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients // *Cerebrovasc. Dis*. 2012. Vol. 33. № 5. P. 430–435.
35. Kakar P., Charidimou A., Werring D.J. Cerebral microbleeds: a new dilemma in stroke medicine // *JRSM Cardiovasc. Dis*. 2012. Vol. 1. № 8. ID 2048004012474754.
36. Dong Y., Sharma V.K., Chan B.P. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke // *J. Neurol. Sci*. 2010. Vol. 299. № 1-2. P. 15–18.
37. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. № S1. С. 53–57.
38. Biagioni M.C., Galvin J.E. Using biomarkers to improve detection of Alzheimer's disease // *Neurodegener. Dis. Manag*. 2011. Vol. 1. № 2. P. 127–139.
39. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K. et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain // *Arch. Neurol*. 2009. Vol. 66. № 3. P. 382–389.
40. Reitz C. Toward precision medicine in Alzheimer's disease // *Ann. Transl. Med*. 2016. Vol. 4. № 6. ID 107.
41. Douiri A., McKevitt C., Emmett E.S. et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients // *Circulation*. 2013. Vol. 128. № 12. P. 1341–1348.
42. Аникина М.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Мемантин в терапии деменции // *Consilium Medicum*. 2013. Т. 15. № 2. С. 95–100.
43. Вознесенская Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина // *Неврологический журнал*. 2009. Т. 14. № 3. С. 49–54.
44. Ballard C., Sauter M., Scheltens P. et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study // *Curr. Med. Res. Opin*. 2008. Vol. 24. № 9. P. 2561–2574.
45. Белопасова А.В., Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Восстановление речи у больных с постинсультной афазией и механизмы нейропластичности // *Неврологический журнал*. 2011. Т. 16. № 1. С. 37–41.
46. Lipton S.A., Chen H.V. Paradigm shift in neuroprotective drug development: clinically tolerated NMDA receptor inhibition by memantine // *Cell Death Differ*. 2004. Vol. 11. № 1. P. 18–20.
47. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives // *Clin. Interv. Aging*. 2007. Vol. 2. № 3. P. 327–335.
48. López-Valdés H.E., Clarkson A.N., Ao Y. et al. Memantine enhances recovery from stroke // *Stroke*. 2014. Vol. 45. № 7. P. 2093–2100.
49. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность Акатинола Мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // *Неврологический журнал*. 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.

Pathogenic Variants of Cognitive Disorders after Stroke and Possibility of Differentiated Therapy

M.A. Cherdak

Russian Gerontological Scientific Clinical Center – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Mariya Alekseyevna Cherdak, maria.cherdak@yandex.ru

Despite the trend of mortality decrease from stroke, indicators of disability after acute disorders of cerebral circulation remain very high. Post-stroke cognitive disorders disrupt the functional status of patients regardless of motor defects and are associated with low effectiveness of the applied therapy and manifested deterioration in the quality of life of patients and caregivers for them. Pathogenetically post-stroke cognitive disorders form a heterogeneous group of diseases and in the significant number of patients are defined by a combination of various vascular (acute and chronic) and neurodegenerative changes. Timely diagnosis of post-stroke cognitive disorders with evaluation of the contribution to the clinical picture of different factors may be significant for the selection of optimal therapy of cognitive disorders in individuals with stroke.

Key words: stroke, subcortical arteriosclerotic encephalopathy, dementia, cognitive disorders, Alzheimer's disease, memantine

психиатрия



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет)

Лечение когнитивных расстройств при сосудистых заболеваниях головного мозга

А.Б. Локшина, В.В. Захаров

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

Статья посвящена проблеме сосудистых когнитивных расстройств. Рассмотрены основные патогенетические и клинические варианты этих нарушений, приведена их современная классификация. Особое внимание уделено аспектам диагностики и лечения. Согласно результатам целого ряда клинических исследований, при сосудистых когнитивных расстройствах показана эффективность препарата Билобил.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистые когнитивные расстройства, умеренные сосудистые когнитивные расстройства, сосудистая деменция, гинкго билоба, Билобил, Билобил интенс, нейропротекция

В последние десятилетия интерес неврологов, психиатров и представителей других нейронаук к проблеме когнитивных расстройств (КР) неуклонно растет. Это обусловлено увеличением числа пациентов с КР, негативным влиянием КР на качество жизни пациентов и их родственников, значительным социально-экономическим бременем, которое ложится в связи с обсуждаемой проблемой на общество в целом.

Основной причиной развития КР являются сосудистые заболевания головного мозга – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации в развитых странах. Согласно данным Всемирной федерации неврологических обществ, ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн инсультов. В России заболеваемость инсультом составляет 3,4 на 1000 человек в год. В абсолютных цифрах это более 450 тыс. новых инсуль-

тов в год [1–3]. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) входят в четверку самых частых причин смерти в большинстве стран мира. Кроме того, инсульт – одна из наиболее распространенных причин инвалидизации, которая в той или иной степени имеет место у 80% выживших пациентов [1, 2]. По эпидемиологическим данным, у 4–6% пациентов, перенесших нетяжелый инсульт, в последующие шесть месяцев развивается деменция. Через пять лет этот показатель увеличивается до 20–25%. Еще чаще обнаруживаются недементные (легкие или умеренные) когнитивные расстройства [1–4]. Артериальная гипертензия – также важный предиктор возникновения КР вплоть до деменции. КР различной степени выраженности выявляются у 73% пациентов среднего и пожилого возраста с длительностью артериальной гипертензии более пяти лет [5]. Артериальная гипертензия тесно связана с возникновением хронических цереброваскуляр-



ных расстройств, которые имеют большое медико-социальное значение. Число больных с данной патологией в России составляет не менее 700 на 100 тыс. населения и продолжает неуклонно расти [1, 2]. Нередко цереброваскулярные расстройства приводят к развитию деменции и недементных форм КР в пожилом возрасте. Своевременная диагностика КР – залог эффективности терапии, которая направлена на профилактику наступления слабоумия [1–4, 6–8].

Хроническая ишемия головного мозга (хроническая ишемия мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия) относится к наиболее распространенным диагнозам в отечественной неврологии. Это состояние определяется как хроническое прогрессирующее не связанное с инсультами сосудистое поражение головного мозга, которое проявляется преимущественно когнитивными нарушениями. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра хроническая ишемия головного мозга включена в раздел «другие цереброваскулярные болезни» [9]. Однако в современной зарубежной литературе термины «дисциркуляторная энцефалопатия» и «хроническая ишемия головного мозга» не применяются, но выделяются близкие по патогенезу и клиническим проявлениям сосудистые когнитивные расстройства (СКР) (vascular cognitive impairment). В 1994 г. V.C. Nachev впервые предложил использовать СКР для обозначения ухудшения когнитивных функций вследствие цереброваскулярных нарушений [1, 10–13]. Это понятие объединяет как сосудистую деменцию, так и менее тяжелые нарушения когнитивных функций сосудистой этиологии. Среди причин СКР – разнообразные заболевания сердечно-сосудистой системы, которые приводят к ОНМК или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга. В подавляющем большинстве случаев сосудистая мозговая недостаточность развивается у лиц

пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В силу анатомо-физиологических особенностей мозгового кровотока поражения мозга при СКР раньше появляются и чаще локализуются в подкорковых базальных ганглиях и глубинных отделах церебрального белого вещества. При этом клинические симптомы обусловлены не столько непосредственным ишемическим повреждением, сколько разобщением ряда церебральных структур, главным образом лобных отделов головного мозга и подкорковых структур («феномен разобщения»). Самую важную роль в патогенезе неврологических нарушений и КР в данном случае играет нарушение фронто-стриато-паллидо-таламических связей. Речь идет о так называемых замкнутых лобно-подкорковых кругах, соединяющих отдельные участки коры лобной доли и подкорковые церебральные структуры. К настоящему времени описаны пять лобно-подкорковых кругов, три из которых (дорсолатеральный префронтальный, латеральный орбитофронтальный, передний фронтальный) тесно связаны с обеспечением когнитивной деятельности. Поражение каждого из звеньев этих замкнутых кругов приводит к внешне сходным когнитивным, двигательным, эмоциональным и поведенческим нарушениям. В этом случае при клиническом и даже нейропсихологическом исследовании не всегда удается точно установить очаг поражения мозга, часто минимальный по объему, но приводящий к значительным нарушениям психической деятельности. Симптомами поражения вышеуказанных кругов могут быть не только когнитивные нарушения (замедленность познавательной деятельности (брадифрения), снижение беглости речи, нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения, колебания концентрации внимания (флюктуации)), но и некогнитивные нервно-психические расстройства (депрессия, лабильность аффек-

та, апатия и другие эмоциональные нарушения), нарушения сна, а также двигательные нарушения в виде гипокинезии и нарушений походки по типу лобной дисбазии. Считается, что КР лобного типа той или иной степени выраженности могут служить одним из наиболее надежных, объективных и ранних критериев наличия и тяжести сосудистого поражения головного мозга [6–8, 14–16]. Важность максимально ранней диагностики СКР обусловлена несколькими обстоятельствами. Во-первых, СКР нередко бывают первым проявлением сосудистой мозговой недостаточности до развития клинически явных инсультов и других неврологических нарушений. Более того, СКР могут быть одним из первых симптомов сердечно-сосудистых заболеваний в целом, например «асимптомной» артериальной гипертензии. Во-вторых, при сосудистой мозговой недостаточности прогрессирование КР не обязательно и может быть предотвращено при адекватном лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время во всем мире существует проблема поздней диагностики КР уже на этапе деменции, когда возможности терапевтического воздействия достаточно ограничены. Именно поэтому в настоящее время происходит интенсивная активизация исследований, направленных на изучение этиологии, патогенеза и особенностей недементных форм КР (легких и умеренных) при различных неврологических заболеваниях, их своевременную диагностику и как можно более раннее начало терапии. Выявление лиц, у которых в дальнейшем может развиваться деменция, – одно из наиболее актуальных направлений исследований в области современной нейрогериатрии. Предполагается, что своевременная диагностика этих нарушений, несомненно, повышает качество жизни больных и расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия, которое в идеале может отсрочить или



даже предотвратить наступление социальной дезадаптации. Таким образом, ранняя диагностика СКР важна для профилактики сосудистой и нейродегенеративной деменции, инсультов и других острых сосудистых эпизодов, а также вторичной профилактики прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы в целом.

Морфологический субстрат дисциркуляторной энцефалопатии – немытые инфаркты и/или кровоизлияния и изменения белого вещества головного мозга (сосудистая лейкоэнцефалопатия). Указанные патологические признаки можно объективизировать с помощью рентгеновской компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга [6, 8, 14–19]. Именно поэтому нейровизуализация наряду с нейropsychологическим обследованием необходима для достоверной диагностики данного состояния.

В целом можно сказать, что СКР представляют собой весьма разнородное состояние по этиологии, патогенезу и клинической картине. Актуальная классификация СКР приведена в соответствие с последними международными рекомендациями DSM-V, где вместо привычного термина «деменция» используется термин «выраженное (в оригинале

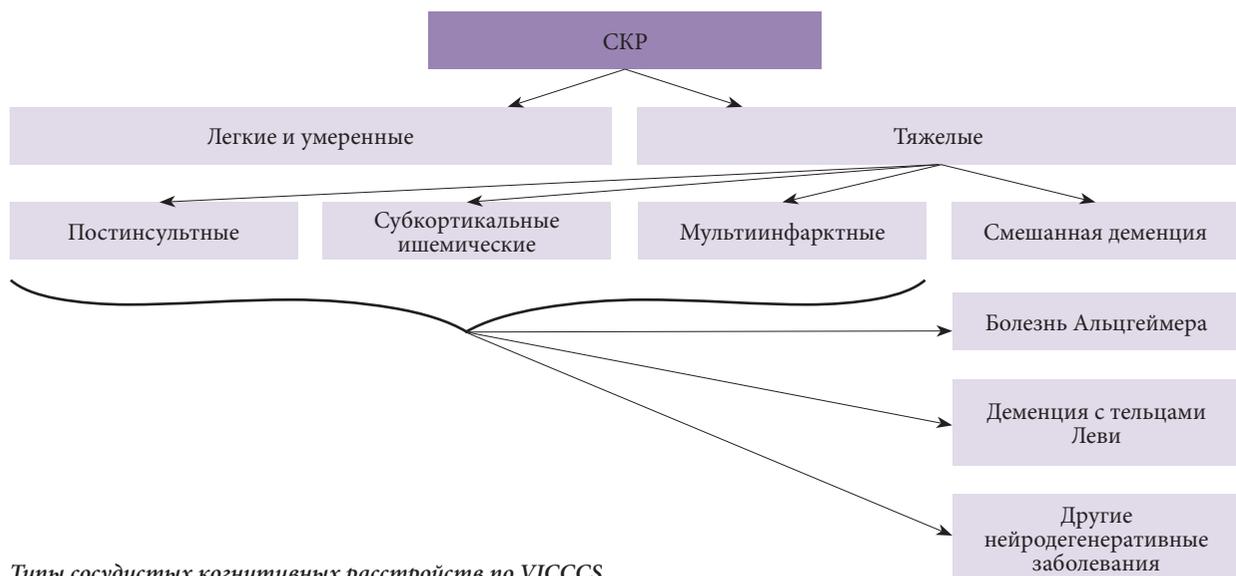
major – большое) нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии нарушения когнитивных функций выражены настолько, что препятствуют нормальному функционированию пациента. Пациент полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных жизненных ситуациях. В этом главное отличие от умеренного (в оригинале mild – легкое) нейрокогнитивного расстройства, при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены [20].

На рисунке представлена классификация СКР согласно VICCCS (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study) [10]. Обращает внимание, что на подтипы разделены только тяжелые СКР (сосудистая деменция). Очевидно, эти варианты СКР могут относиться и к умеренным КР, однако между экспертами пока не было достигнуто консенсуса. Согласно этой классификации, выделяют следующие основные варианты СКР:

✓ постинсультные. Возникают как после единичного инфаркта мозга, так и после геморрагических инсультов: субарахноидального или паренхиматозного кровоизлияния. Чаще всего наблюдаются при поражении стратегически важных для ког-

нитивных функций зон головного мозга: таламуса, базальных ганглиев (особенно головки хвостатого ядра), гиппокампа, префронтальной лобной коры, зоны стыка височно-теменно-затылочных долей головного мозга. При этом КР, как правило, развиваются внезапно, а затем полностью или частично регрессируют, как это бывает с другими очаговыми неврологическими расстройствами при инсультах;

- ✓ мультиинфарктные. Обусловлены повторными инфарктами мозга, чаще атеротромботической или кардиоэмболической природы. При вовлечении в зону инфарктов зон, важных для когнитивной деятельности, закономерно возникают КР, вплоть до сосудистой деменции. Течение характеризуется периодами стационарного состояния когнитивных функций и эпизодами значительного ухудшения, которые связаны с инсультами;
- ✓ субкортикальные. Чаще всего вызваны хронической неконтролируемой артериальной гипертензией. При этом, как известно, поражаются сосуды небольшого калибра, в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества. Патоморфологически в указанных



Типы сосудистых когнитивных расстройств по VICCCS



структурах выявляются лакунарные инфаркты и лейкоароз. КР могут иметь непрерывно прогрессирующий характер с эпизодами резкого ухудшения вследствие инсультов;

- ✓ смешанные. К этому типу КР приводит сочетание сосудистой мозговой недостаточности с признаками нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви и др.), причем этот вариант сочетания может наблюдаться при всех вышеописанных типах СКР (постинсультных, субкортикальных, мультиинфарктных).

Постинсультным когнитивным нарушением (ПИКН) считается снижение когнитивных функций, которое было впервые диагностировано после перенесенного ОНМК. В большинстве публикаций к ПИКН относят КР, выявленные в первые шесть (иногда 12) месяцев после инсульта [1, 8, 10, 21–24]. При этом важно учитывать, что больные с ПИКН – патогенетически разнородная группа пациентов, которых объединяет только временная связь между развитием КР и перенесенным ОНМК. Как правило, возникновению инсульта предшествует поражение головного мозга сосудистой или иной природы, которое в том числе может быть бессимптомным или малосимптомным. По данным Н.В. Вахниной и соавт., до развития инсульта у 26% пациентов с ПИКН обнаруживалась доинсультная деменция, а у 64% пациентов – недемментные когнитивные нарушения [21, 24].

В.А. Парфенов и соавт. установили, что КР той или иной степени выраженности встречаются среди 68% пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Исследование проводилось на третьи-четвертые сутки после ОНМК при условии ясного сознания в группе пациентов с легкой степенью неврологического дефицита, без афазии [23]. В другом исследовании были проанализированы данные 100 пациентов, перенесших инсульт и обративших-

ся в одну из поликлиник г. Москвы после выписки из стационара. КР были диагностированы в 83% случаев, при этом в 30% случаев их выраженность соответствовала деменции, а в 53% – легким или умеренным КР [25]. И умеренные, и тяжелые КР вследствие нарушения мозгового кровообращения могут быть моно- и полифункциональными.

В зависимости от возраста, числа инсультов в анамнезе, наличия КР до инсульта, сроков обследования после развития инсульта и некоторых других особенностей показатели распространенности КР той или иной степени тяжести варьируются от 35 до 83%, а постинсультной деменции – от 6 до 40% [21–24].

Основные факторы риска возникновения ПИКН – пожилой возраст, повторный характер инсульта, низкий уровень образования, выраженный лейкоароз и/или атрофия гиппокампа по данным магнитно-резонансной томографии, левополушарная локализация инсульта, тяжелый сопутствующий неврологический дефицит. Важный предиктор постинсультной деменции – КР, отмечающиеся до инсульта, что нередко выявляется ретроспективно при направленном расспросе родственников. Следовательно, инсульт не единственная причина КР в постинсультном периоде, но он часто декомпенсирует или обращает внимание врача на уже существующие КР [21, 22, 24]. Таким образом, ПИКН представляет собой патогенетически неоднородную группу расстройств. Рассмотрим наиболее распространенные патогенетические варианты ПИКН.

ПИКН вследствие «стратегических» инфарктов головного мозга. Развиваются в результате единичного инфаркта мозга, иногда даже небольшого по объему, который локализуется в стратегической для когнитивных функций зоне. Особенности когнитивных нарушений, связанных с поражением стратегических для когнитивных процессов зон, зависят от локализации поражения головного мозга.

ПИКН вследствие геморрагического инсульта в стратегически важной для когнитивных функций зоне головного мозга. Аналогичны вышеописанному варианту, но связаны не с ишемическим, а с геморрагическим инсультом.

ПИКН вследствие мультиинфарктного поражения мозга. Диагностируются при повторных инфарктах головного мозга корково-подкорковой локализации. КР в этом случае развиваются при вовлечении в зону инфарктов зон, важных для когнитивной деятельности, а также при суммарном накоплении достаточно больших объемов повреждения головного мозга. Деменция с высокой долей вероятности развивается при поражении более 50 мл мозгового вещества, а при заинтересованности стратегических для когнитивных процессов зон и при значительно меньшем объеме.

ПИКН вследствие декомпенсации доинсультной хронической сосудистой мозговой недостаточности. Причиной хронической недостаточности мозгового кровообращения чаще является артериальная гипертензия или другие заболевания, приводящие к формированию микроангиопатии. Как уже было сказано выше, сосудистое поражение подкорковых базальных ганглиев или их связей с корой при поражении белого вещества вызывает вторичную дисфункцию лобных долей головного мозга. На фоне перенесенного ОНМК данная симптоматика может декомпенсироваться и усугубляться.

Смешанные (сосудисто-нейродегенеративные) ПИКН. Обусловлены декомпенсацией после ОНМК доинсультного бессимптомного или малосимптомного нейродегенеративного процесса (чаще болезни Альцгеймера).

Комбинированные формы ПИКН. Развиваются в результате одновременного воздействия нескольких из перечисленных выше патогенетических факторов: повторных ишемических и/или геморрагических инсультов, хронической недостаточности мозгового кро-

симптоматика



вообращения, сопутствующего нейродегенеративного процесса [7, 15, 21, 22, 24].

Терапевтические мероприятия при СКР в первую очередь должны быть направлены на основное сосудистое заболевание. Прежде всего они предусматривают профилактику ОНМК и хронической сосудистой мозговой недостаточности. Только при условии надлежащего контроля имеющихся факторов риска церебральной ишемии можно рассчитывать на предотвращение или замедление прогрессирования сосудистого поражения головного мозга и развития инсульта и/или сосудистой деменции. Основные направления этиотропной терапии:

- антигипертензивная терапия;
- антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия;
- гиплипидемическая терапия (статины);
- сосудистая хирургия (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий);
- лечение нарушений сердечного ритма;
- диета с низким содержанием животных жиров;
- достаточная физическая активность;
- коррекция массы тела;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе патогенеза многих неврологических заболеваний лежат сходные молекулярные механизмы: эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление, дефицит нейротрофических факторов и многие другие. В этой связи поиск препаратов с нейропротективным действием, способных предотвращать, останавливать или замедлять главные патогенетические события, послужившие причиной гибели нейронов, является одной из актуальных проблем современной неврологии.

В течение длительного времени в клинической неврологии используются препараты, получаемые из листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*) [26]. В проведен-

ных исследованиях хорошо изучены механизмы действия основных компонентов экстракта, эффективность и безопасность его применения при различных неврологических заболеваниях.

К основным действующим веществам экстракта гинкго билоба относятся терпенлактоны (гинкголиды А, В и С, билобалид) и флавоногликозиды. К настоящему времени в серии экспериментальных работ на различных моделях неврологических заболеваний уточнены молекулярные механизмы действия отдельных компонентов экстракта гинкго билоба.

Гинкголиды действуют как антагонисты фактора активации тромбоцитов и увеличивают кровоток в микроциркуляторном русле. Нейропротективные свойства гинкголида А связаны с его способностью ингибировать апоптоз нейронов, что продемонстрировано на различных моделях заболеваний [27, 28]. Важно отметить, что гинкголид А обладает анксиолитическим действием, которое не связано с усилением ГАМКергической нейротрансмиссии, поэтому не сопровождается седативным эффектом [29]. Гинкголид В – сильный антагонист фактора активации тромбоцитов. На экспериментальной модели ишемии-реперфузии установлены нейропротективные свойства гинкголида В, вероятно связанные со снижением экспрессии катепсинов В и L и уменьшением высвобождения лизосомальных протеаз, которые участвуют в ишемическом повреждении нейронов [30, 31].

Билобалид, еще один терпенлактон, содержащийся в листьях гинкго билоба, также обладает нейропротективными и противовоспалительными свойствами [32]. Наиболее изученным фармакологическим свойством флавоногликозидов является их антиоксидантный эффект и способность выступать в качестве «ловушек» для свободных, преимущественно гидроксильных, радикалов, что может обуславливать нейропротективный эффект экстракта при

локальной ишемии головного мозга [26, 27, 33]. В то же время результаты значительного числа исследований свидетельствуют о полимодальном эффекте флавоногликозидов в отношении нервной системы, их способности модулировать активность различных нейротрансмиттерных систем [34, 35]. Среди клинически важных для коррекции хронических нарушений мозгового кровообращения свойств экстракта гинкго билоба следует отметить вазорегулирующий и гемореологический эффект. Действующие компоненты препарата улучшают кровообращение на уровне артериол среднего калибра и сосудов микроциркуляторного русла [33].

Необходимо подчеркнуть благоприятный профиль безопасности препарата и его хорошую переносимость. Очень редко при терапии экстрактом гинкго билоба встречаются кожные аллергические реакции и желудочно-кишечные расстройства. Весомое преимущество экстракта гинкго билоба – отсутствие способности вызывать психомоторное возбуждение, нарушения сна, нарастание уровня тревожности. Применение экстракта гинкго билоба не приводит к значимым изменениям массы тела, артериального давления, нарушению функций почек и печени. Это позволяет использовать препарат с минимальным риском развития побочных эффектов у лиц пожилого возраста с коморбидной патологией, а также проводить терапию длительно.

Значительный интерес представляет изучение эффективности препаратов гинкго билоба у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами. Предполагается, что полимодальность эффекта отдельных компонентов препарата, воздействие на различные звенья патогенеза сосудистого и нейродегенеративного поражения мозга могут не только приводить к симптоматическому улучшению когнитивных функций, но и оказывать патогенетическое действие, замедляя прогрессирование забо-



левания и снижая риск развития деменции.

К настоящему времени эффективность и безопасность стандартизованного экстракта гинкго билоба изучены в нескольких десятках клинических исследований, преимущественно у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и деменцией сосудистого и нейродегенеративного генеза.

В 2010 г. был опубликован метаанализ восьми крупных плацебо-контролируемых исследований и одного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности экстракта гинкго билоба у пациентов с деменцией. Были проанализированы результаты лечения 2374 пациентов. Продолжительность терапии составила от 12 до 52 недель, суточная доза препарата – 120–240 мг. Выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций в группе активной терапии, а у пациентов с БА – также повышение повседневной активности [36].

Еще в одном метаанализе (2014), включавшем данные семи клинических двойных слепых рандомизированных исследований (n = 2525), были продемонстрированы статистически значимые преимущества экстракта гинкго билоба по сравнению с плацебо при деменции нейродегенеративной и сосудистой этиологии и подтвержден хороший профиль безопасности и переносимости препарата [37]. Отмечалось улучшение когнитивных функций, повседневной активности пациентов и общей клинической оценки. Установлено, что оптимальная дозировка препарата составляет 240 мг/сут. Схожие результаты были получены и в метаанализе M.S. Tan и соавт. [38].

В крупном исследовании F. Stefanache с участием 169 пациентов с умеренными и тяжелыми КР изучалась эффективность гинкго билоба (препарат Билобил интенс) в дозировке 120 мг два раза в сутки. Продолжительность приема препарата составила шесть месяцев. После курса терапии

наблюдались статистически значимое улучшение когнитивных функций, уменьшение выраженности головокружения и шума в ушах, а также аффективных нарушений, тревоги и расстройств сна [39].

Необходимо подчеркнуть, что в большинстве вышеуказанных исследований было продемонстрировано положительное влияние препарата не только на когнитивные функции (улучшение памяти, внимания, скорости психомоторных реакций), но и на некогнитивные нервно-психические расстройства (купирование эмоционально-аффективных нарушений, нормализация сна).

Т.С. Мищенко и соавт. изучали эффективность гинкго билоба у 30 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II и III стадии. Все пациенты получали препарат Билобил интенс 120 мг два раза в сутки в течение трех месяцев. После курса терапии отмечались улучшение когнитивных функций, в частности слухоречевой памяти, внимания, гнозиса и серийного счета, а также уменьшение выраженности жалоб пациентов на головную боль, головокружение и пошатывание при ходьбе [40].

В последние годы активно обсуждаются возможности фармакологической профилактики КР и деменции у лиц пожилого возраста. В проведенном во Франции исследовании EPIDOS, включавшем 7598 женщин старше 75 лет, длительный прием стандартизованного экстракта гинкго билоба привел к статистически значимому уменьшению прогрессирования КР (сравнение проводилось с другими вазотропными препаратами или плацебо) [41]. Еще в одном крупном исследовании RAQUID с участием 3777 пожилых пациентов статистически значительно снизилась частота развития деменции на фоне приема экстракта гинкго билоба по сравнению с приемом пирацетама и плацебо [42]. В исследовании GuidAge назначение экстракта гинкго билоба пациентам с субъективными или

легкими когнитивными нарушениями способствовало статистически значимому уменьшению риска развития деменции на фоне длительной терапии (не менее четырех лет). Необходимо отметить, что наибольший профилактический эффект был выявлен у мужчин и пациентов с артериальной гипертензией [43].

При необходимости длительного применения препарата, особенно у лиц пожилого возраста с КР, большое значение могут иметь удобство дозировки и возможность гибкого изменения дозирования. В большинстве процитированных выше исследований использовалась суточная доза экстракта гинкго билоба 240 мг. В некоторых случаях возможно назначение препарата в более низкой дозе [44]. Например, у пациентов, получающих терапию антиагрегантами или антикоагулянтами, а также при развитии аллергических реакций или дисфункции желудочно-кишечного тракта. Снижение суточной дозы до 120 мг целесообразно у пациентов с диабетической ретинопатией, синдромом Рейно, при легких когнитивных расстройствах и дисциркуляторной энцефалопатии I стадии. При дисциркуляторной энцефалопатии II стадии и умеренных когнитивных расстройствах целесообразно назначение препарата в суточной дозе 160 мг, а при умеренных и тяжелых когнитивных расстройствах и дисциркуляторной энцефалопатии III стадии – 240 мг. В связи с этим интерес представляет препарат Билобил, выпускаемый в трех формах: 40, 80 и 120 мг. Это позволяет выбрать наиболее удобный индивидуальный режим дозирования. Наличие формы препарата с содержанием активных веществ 120 мг (Билобил интенс) позволяет принимать рекомендованную суточную дозу в два приема. При необходимости снижения дозы до 120 мг/сут препарат может приниматься один раз в день, что может повысить приверженность пациентов к терапии.

психиатрия



Таким образом, при сосудистых заболеваниях головного мозга целесообразно проведение нейропсихологического обследования, позволяющего выявить когнитивные нарушения. При ведении пациентов с КР ведущее значение имеет коррекция факторов риска инсульта (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточные физические нагрузки), нормализация артериального давления (прием антигипертензивных средств), снижение уровня холестерина в крови (диета,

прием статинов), антитромботическая терапия (антитромбоцитарные средства и антикоагулянты), а также прием лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции. С этой целью целесообразно использование препарата Билобил интенс – эффективного средства для пациентов, страдающих СКР. Приведенный обзор исследований подтверждает тот факт, что препараты гинкго билоба являются высокоэффективными растительными препаратами с полимодальным действием и вы-

сокими показателями эффективности и безопасности. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать применение Билобила интенс в комплексном лечении больных с расстройствами мозгового кровообращения как целесообразное. Наиболее оправданно его назначение на стадии недементных когнитивных нарушений (легкие и умеренные СКР). Целесообразным представляется длительное назначение Билобила интенс (не менее трех – шести месяцев два раза в год). *

Литература

1. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia / ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson et al. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 2004.
2. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 9. С. 38–43.
3. Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема // *Русский медицинский журнал*. 2005. Т. 13. № 12. С. 807–815.
4. Tham W., Auchus A.P., Thong M. et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients // *J. Neurol. Sci.* 2002. Vol. 203–204. P. 49–52.
5. Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при распространенных и редких соматических заболеваниях // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015. Т. 7. № 3. С. 86–92.
6. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. № S1. С. 4–12.
7. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // *Болезни нервной системы. Руководство для врачей* / под ред. Н.Н. Яхно. Т. 1. М.: Медицина, 2005. С. 231–302.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Сосудистые и смешанные когнитивные нарушения // *Деменции. Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 75–109.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. М.: Медицина, 1995.
10. Scrobot O.A., O'Brien J., Black S. et al. The vascular impairment of cognition classification consensus study // *Alzheimers Dement.* 2016. Vol. 13. № 6. P. 624–633.
11. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 9. P. 2672–2713.
12. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications // *Neurotherapeutics*. 2011. Vol. 8. № 3. P. 361–373.
13. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2014. Vol. 28. № 3. P. 206–218.
14. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005. Т. 105. № 2. С. 13–17.
16. Яхно Н.Н., Локишина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. № S1. С. 57–63.
17. Heiss W.D., Rosenberg G.A., Thiel A. et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review // *BMC Med.* 2016. Vol. 14. № 1. ID 174.
18. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике // *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2013. № 2. С. 38–42.
19. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение // *Эффективная фармакотерапия*. 2016. Вып. 1. *Неврология и психиатрия*. № 1. С. 22–30.
20. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. London: American Psychiatric Association, 2013.
21. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные нарушения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. Т. 108. № S22. С. 16–21.
22. Vakhnina N.V., Nikitina L.Y., Parfenov V.A., Yakhno N.N. Post-stroke cognitive impairments // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009. Vol. 39. № 8. P. 719–724.
23. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // *Неврологический журнал*. 2006. № 16. С. 53–56.



ИНТЕЛЛЕКТ В ОТЛИЧНОЙ ФОРМЕ!



Билобил® **интенс 120**

Название препарата: БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120
Международное непатентованное наименование:
Гинкго двулопастного листьев экстракт.

Способ применения и дозы:
Внутри, по 1 капсуле 1-2 раза в день.
Капсулы следует проглатывать целиком, запивая
небольшим количеством воды, независимо
от приема пищи. При двукратном режиме
дозирования принимать утром и вечером, при
однократном - желательнее утром. Курс лечения
не менее 3-х месяцев.

Форма выпуска:
Капсулы по 120 мг.

Номер регистрационного удостоверения: ЛП 002056

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



Заказчик размещения рекламы ООО "КРКА ФАРМА"
125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1
Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

Показания к применению:

- дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии (развивающаяся вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы, в пожилом возрасте), сопровождающаяся: снижением внимания, ослаблением памяти, снижением интеллектуальных способностей, нарушением сна;
- нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей, перемежающаяся хромота), синдром Рейно;
- нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипоакузия);
- старческая дегенерация желтого пятна;
- диабетическая ретинопатия.



Реклама





24. Парфенов В.А., Чердак М.А., Вахнина Н.В. и др. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. Т. 4. № 2. С. 17–22.
25. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции // Неврологический журнал. 2008. Т. 13. № 4. С. 45–47.
26. Nash K.M., Shah Z.A. Current perspectives on the beneficial role of Ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders // Integr. Med. Insights. 2015. Vol. 10. P. 1–9.
27. Smith J.V., Luo Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2004. Vol. 64. № 4. P. 465–472.
28. Toscano E.C., Silva B.C., Victoria E.C. et al. Platelet-activating factor receptor (PAFR) plays a crucial role in experimental global cerebral ischemia and reperfusion // Brain Res. Bull. 2016. Vol. 124. P. 55–61.
29. Kuribara H., Weintraub S.T., Yoshihama T., Maruyama Y. An anxiolytic-like effect of Ginkgo biloba extract and its constituent, ginkgolide-A, in mice // J. Nat. Prod. 2003. Vol. 66. № 10. P. 1333–1337.
30. Song Y., Zeng Z., Jin C. et al. Protective effect of ginkgolide B against acute spinal cord injury in rats and its correlation with the Jak/STAT signaling pathway // Neurochem. Res. 2013. Vol. 38. № 3. P. 610–619.
31. MacLennan K.M., Darlington C.L., Smith P.F. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B // Prog. Neurobiol. 2002. Vol. 67. № 3. P. 235–257.
32. Jiang M., Li J., Peng Q. et al. Neuroprotective effects of bilobalide on cerebral ischemia and reperfusion injury are associated with inhibition of pro-inflammatory mediator production and down-regulation of JNK1/2 and p38 MAPK activation // J. Neuroinflammation. 2014. Vol. 11. ID 167.
33. Shi C., Liu J., Wu F., Yew D.T. Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice // Int. J. Mol. Sci. 2010. Vol. 11. № 1. P. 107–123.
34. Williams R.J., Spencer J.P. Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease // Free Radic. Biol. Med. 2012. Vol. 52. № 1. P. 35–45.
35. Mansuri M.L., Parihar P., Solanki I., Parihar M.S. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways // Genes Nutr. 2014. Vol. 9. № 3. ID 400.
36. Weinmann S., Roll S., Schwarzbach C. et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis // BMC Geriatr. 2010. Vol. 10. ID 14.
37. Gauthier S., Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Clin. Interv. Aging. 2014. Vol. 9. P. 2065–2077.
38. Tan M.S., Yu J.T., Tan C.C. et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis // J. Alzheimers Dis. 2015. Vol. 43. № 2. P. 589–603.
39. Stefanache F. The monitoring of the efficiency and safety of Bilobil intens treatment in patients with moderate and severe cognitive impairment and peripheral blood flow impairment // Rom. J. Neurol. 2011. Vol. 10. № 3. P. 154–157.
40. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапушина И.А. Билобил Интенс в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией // Международный неврологический журнал. 2012. № 6. С. 2–7.
41. Andrieu S., Gillette S., Amouyal K. et al. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2003. Vol. 58. № 4. P. 372–377.
42. Amieva H., Meillon C., Helmer C. et al. Ginkgo biloba extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 1. ID e52755.
43. Vellas B., Coley N., Ousset P.J. et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial // Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. № 10. P. 851–859.
44. Ihl R., Bachinskaya N., Korczyn A.D. et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2011. Vol. 26. № 11. P. 1186–1194.

Cognitive Disorders Treatment in Vascular Diseases of the Brain

A.B. Lokshina, V.V. Zakharov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Vladimir Vladimirovich Zakharov, zakharovenator@gmail.com

The article is devoted to the problem of vascular cognitive disorders. Considered the major pathogenetic and clinical variants of such disorders, given their current classification. Special attention is paid to the aspects of diagnosis and treatment of vascular cognitive disorders. According to the results of several clinical researches of vascular cognitive disorders the efficacy of drug Bilobil was observed.

Key words: chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy, vascular cognitive disorders, moderate vascular cognitive disorders, vascular dementia, Ginkgo biloba, Bilobil, Bilobil Intens, neuroprotection

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



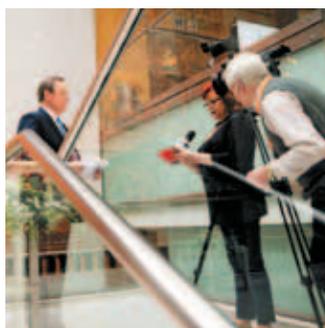
XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ
chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения конгресса – в холле первого этажа конгресс-центра
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 1 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в Съезде молодых терапевтов smt@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в выставке stend@chelovekilekarstvo.ru
Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202. Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет)

³ Городская
поликлиника № 6,
Санкт-Петербург

Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении ранних признаков поражения головного мозга при артериальной гипертензии

О.Д. Остроумова^{1,2}, Т.М. Остроумова², В.А. Перепелов², М.В. Величко³

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

В статье представлены данные о распространенности очагов повышенной интенсивности в белом веществе, лакунарных инфарктов и церебральных микрокровоизлияний у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Рассмотрены возможности магнитно-резонансной томографии в выявлении начальных признаков поражения головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии. В приведенном клиническом случае магнитно-резонансная томография позволила обнаружить начальные признаки поражения головного мозга у пациента среднего возраста с нелеченой неосложненной артериальной гипертензией первой степени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, головной мозг, магнитно-резонансная томография, очаговое поражение белого вещества, лакунарные инфаркты головного мозга, церебральные микрокровоизлияния, болезнь мелких сосудов головного мозга

У пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией (АГ) без сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных заболеваний в анамнезе поражение

сосудов головного мозга обнаруживается в 44% случаев [1]. Для выявления ранних признаков поражения головного мозга в рамках болезни мелких сосудов может быть использована нейро-

визуализация с помощью различных импульсных последовательностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2]. В настоящее время используют три стандартных последовательности МРТ: режимы T1, T2 и FLAIR [3]. В большинстве случаев очаги гиперинтенсивности в белом веществе головного мозга на T2-взвешенных МРТ-изображениях расположены билатерально и симметрично [4], чаще отмечаются в перивентрикулярных областях и глубоких отделах белого вещества, реже – в инфратенториальных регионах головного мозга [5]. Для их оценки используют визуальные аналоговые шкалы – шкалу Фазекаса и шкалу Шелтенса [6].

У лиц пожилого и старческого возраста, страдающих АГ, при проведении МРТ помимо очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга нередко выявляются бессимп-



томные инфаркты, преимущественно небольших размеров с локализацией в глубоких отделах мозга (так называемые лакунарные инфаркты). Частота таких инфарктов варьируется от 10 до 30% [7]. Очаги гиперинтенсивности в белом веществе и немые инфаркты мозга в свою очередь ассоциируются с повышением риска инсульта, когнитивных нарушений и деменции [7–10].

Согласно результатам МРТ пациентов с АГ без сердечно-сосудистых заболеваний, скрытые цереброваскулярные очаги встречаются чаще, чем субклиническое поражение сердца и почек (44, 21 и 26% соответственно), при этом признаки поражения других органов-мишеней могут отсутствовать [11].

Исследование взаимосвязи артериальной гипертензии и поражений головного мозга с использованием МРТ

Влияние АГ на риск развития патологий головного мозга как органа-мишени оценивалось в нескольких крупных исследованиях [12–20].

В многоцентровом нейровизуализационном МРТ-исследовании (3C)-Dijon приняли участие 1319 человек (61,6% женщин), из них 75% страдали АГ. Средний возраст пациентов – 72,4 ± 4,1 года [12]. Период наблюдения – четыре года. На момент включения в исследование пациентам проводились трехкратное измерение артериального давления (АД) в положении сидя и МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 1,5 Т в стандартных последовательностях.

В группе пациентов с АГ отмечался больший объем очагов поражения в белом веществе головного мозга по сравнению с группой пациентов без АГ ($p = 0,002$). При этом максимальные значения объема поражения белого вещества фиксировались среди получавших антигипертензивную терапию, но не достигших целевых показателей АД по срав-

нению с получавшими таковую, достигшими целевых значений АД и не принимавшими ранее антигипертензивные препараты ($p = 0,0009$). Кроме того, была выявлена линейная зависимость между увеличением диастолического АД (ДАД) на каждые 5 мм рт. ст. и объемом поражения белого вещества головного мозга ($p = 0,01$). Через четыре года наблюдения у получавших антигипертензивную терапию, но не достигших целевых значений АД пациентов по-прежнему отмечался наибольший объем очагов поражения головного мозга ($p < 0,01$ против исходного $p < 0,001$).

В многоцентровом эпидемиологическом когортном исследовании ARIC изучали причины и клинические исходы атеросклероза, а также факторы сердечно-сосудистого риска у лиц среднего возраста [13]. С 1987 по 1989 г. в исследование были включены 15 792 человека (8710 женщин и 7082 мужчины) в возрасте от 45 до 64 лет. Дизайн исследования предусматривал четыре визита с периодичностью раз в три года. Во время третьего визита (1993–1995 гг.) 1920 пациентам (539 женщин, средний возраст – 62 ± 4,4 года) проведена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 1,5 Т в режимах T1, T2, FLAIR. Очаговое поражение головного мозга оценивалось по десятибалльной шкале, где ноль – отсутствие очаговых изменений, девять – выраженные очаговые изменения. АГ обнаружена у 49% больных, из них 11% не получали антигипертензивную терапию, у 22% – достигнут целевой уровень АД на фоне приема антигипертензивных препаратов, 16% – получали антигипертензивную терапию, но не достигли целевых значений АД. На дополнительном пятом визите (2004–2006 гг.) 983 пациентам (605 женщин, средний возраст – 72 ± 4,0 года) выполнена повторная МРТ головного мозга. Установлено, что общее среднее систолическое АД (САД) служит предиктором

прогрессирования поражения белого вещества головного мозга (2,6 см³, $p < 0,0001$).

В кросс-секционном нейровизуализационном исследовании CARDIA анализировалась связь между сосудистыми факторами риска и ранними признаками повреждения головного мозга [14]. В 1985–1986 гг. в исследование включены 5115 пациентов от 18 до 30 лет. В 2010–2011 гг. 75% когорты обследованы повторно. Обследование предполагало трехкратное измерение АД и проведение МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Т в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. В группе пациентов с АГ ($n = 280$, средний возраст – 50,3 ± 3,5 года) увеличение САД достоверно коррелировало с более выраженной атрофией белого вещества головного мозга ($p = 0,002$) и уменьшением общего объема головного мозга по сравнению с контрольной группой.

В проспективном исследовании, проведенном W.B. White и соавт., оценивалось прогрессирование очагового поражения головного мозга у 72 пожилых пациентов (средний возраст – 82 года) [15]. АГ диагностирована у 70% больных, 64% из них принимали антигипертензивную терапию. Период наблюдения составил два года. Всем пациентам проводились суточное мониторирование АД, измерение офисного АД, а также МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Т в стандартных импульсных последовательностях.

Авторы исследования установили, что уровни офисного АД не коррелировали со степенью прогрессирования гиперинтенсивных очагов. Однако связь между отдельными показателями суточного мониторирования АД и объемом очагов в головном мозге была статистически достоверной. Так, исходно и по окончании наблюдения в группе пациентов со среднесуточным САД ≤ 135 мм рт. ст. общий объем очагов поражения белого

Неврология



вещества головного мозга был достоверно меньше, чем в группе пациентов со среднесуточным САД ≥ 135 мм рт. ст. ($1,26 \pm 0,15\%$, $p = 0,03$ против $1,96 \pm 0,26\%$, $p = 0,03$).

В лонгитудинальном популяционном исследовании с участием 665 пациентов из Роттердамского исследования продемонстрировано, что на прогрессирование очагового поражения головного мозга влияет только уровень САД [16]. В группе нелеченых пациентов с АГ также отмечалось более быстрое прогрессирование объема очагов в белом веществе головного мозга по сравнению с группой пациентов, не достигших целевого АД на фоне регулярной антигипертензивной терапии ($p < 0,05$).

В исследовании AGES-Reykjavik включены 4057 пациентов, участвовавших в популяционном исследовании Reykjavik [17]. Последнее проводилось с 1967 по 1996 г. В него отбирались лица, рожденные в 1907–1935 гг. и проживающие в Рейкьявике. Пациенты были разделены на две группы. Пациенты первой группы ($n = 1365$, 49% женщин, средний возраст – $51 \pm 7,0$ года) страдали АГ в среднем возрасте, 251 (6%) из них принимали антигипертензивную терапию. Пациенты второй группы ($n = 2692$, 64% женщин, средний возраст – $50 \pm 6,0$ года) не страдали АГ в среднем возрасте. В первой группе среднее САД составляло 148 ± 15 мм рт. ст., ДАД – 92 ± 9 мм рт. ст., во второй – 123 ± 9 и 78 ± 6 мм рт. ст. соответственно.

С 2002 по 2006 г. были получены новые данные, использованные в исследовании AGES-Reykjavik. У пациентов трехкратно измеряли АД, исследовали когнитивные функции и головной мозг (МРТ на томографе с мощностью магнитного поля 1,5 Т в последовательностях T1, T2, FLAIR).

Средний возраст больных первой группы составлял $77 \pm 5,0$ года, среднее САД – 149 ± 21 мм рт. ст., ДАД – 76 ± 10 мм

рт. ст. Антигипертензивную терапию получали 82% пациентов. Средний возраст больных второй группы составлял $75 \pm 5,0$ года, среднее САД – 139 ± 19 мм рт. ст., ДАД – 73 ± 9 мм рт. ст. Антигипертензивные препараты принимали 53% пациентов. У пациентов с АГ наблюдались достоверно более выраженные очаговые поражения белого вещества головного мозга (относительный риск (ОР) 1,3, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,6) и лакунарные инфаркты (ОР 1,2, 95% ДИ 1,1–1,4).

Высокие значения САД в старшей возрастной группе ассоциировались с увеличением риска лакунарных инфарктов ($p = 0,01$) и очагового поражения головного мозга ($p = 0,002$), но только для пациентов без АГ в среднем возрасте.

Высокое ДАД в старшей возрастной группе коррелировало с высоким риском очагового поражения головного мозга как у пациентов с АГ ($p = 0,007$), так и у пациентов без АГ в среднем возрасте ($p < 0,001$). Связь между значениями ДАД и лакунарными инфарктами не прослеживалась.

В исследовании Z. Gao и соавт. включены 148 пациентов (143 мужчины и пять женщин, средний возраст – 82,2 года). АГ зафиксирована у 113 (76,4%) больных, сахарный диабет второго типа – у 57 (38,5%), гиперлипидемия – у 31 (20,9%) больного [18]. В анамнезе у восьми пациентов (средний возраст – $81,3 \pm 13,0$ года) – геморрагический инсульт, у 63 (средний возраст – $84,4 \pm 6,9$ года) – ишемический инсульт, у 20 (средний возраст – $83,1 \pm 6,8$ года) – транзиторная ишемическая атака, у 57 (средний возраст – $79,6 \pm 8,7$ года) – лакунарный инсульт.

Пациентам выполнялись трехкратное измерение офисного АД и МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 1,5 Т в стандартных пульсовых последовательностях и режиме SWAN. Частота пора-

жения глубинных отделов белого вещества головного мозга у пациентов с АГ оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе – 64,6 и 42,9% соответственно, $p = 0,002$.

В кросс-секционное исследование J.C. Foster-Dingley и соавт. включено 220 пожилых пациентов (средний возраст – $80,7 \pm 4,1$ года, 125 (56,8%) женщин) [19]. Критерии включения: возраст 75 лет и старше, прием антигипертензивной терапии, наличие легких когнитивных нарушений по Краткой шкале оценки психического статуса, САД ≤ 160 мм рт. ст. Критерии исключения: деменция, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, низкая ожидаемая продолжительность жизни.

До начала исследования пациентам выполнялось двукратное измерение АД, рассчитывались показатели среднего ($1/3$ САД + $2/3$ ДАД) и пульсового (САД – ДАД) АД. Проведена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Т в стандартных последовательностях, а также в режимах DTI и SWI. Перивентрикулярные очаги обнаружены у 132 (60%) пациентов, субкортикальные – у 113 (51,4%), лакунарные инфаркты – у 59 (26,8%) пациентов. Достоверной корреляции между уровнями САД и/или ДАД и объемом поражения белого вещества головного мозга, наличием перивентрикулярных или подкорковых очагов, лакунарными инфарктами не отмечено.

С. Rosano и соавт. оценивали влияние САД на структуру трактов белого вещества головного мозга в когорте пожилых пациентов, принимавших участие в исследовании HEALTH ABC [20]. В лонгитудинальное когортное исследование HEALTH ABC (1997–1998) набрано 3075 пациентов в возрасте от 70 до 79 лет. Основными критериями включения в исследование стали труд-



ность при самостоятельной ходьбе, способность пройти четверть мили или подняться на десять ступенек, отсутствие онкологических заболеваний. Пациенты должны были приходить к врачам ежегодно.

В 2006–2008 гг. только 819 пациентов, участвовавших в исследовании HEALTH ABC, смогли прийти на повторный прием. Им было предложено принять участие в исследовании Healthy Brain Project Ancillary. В исследование было включено 311 пациентов (130 (41,8%) мужчин, средний возраст – $82,9 \pm 2,0$ года). У 217 (69,3%) из них выявлена АГ, только 193 (62,1%) получали антигипертензивную терапию. Наблюдение продолжалось десять лет. В период исследования пациентам ежегодно двукратно измеряли АД. Кроме того, всем больным была выполнена МРТ головного мозга на томографе 3 Т в последовательностях FLAIR, MPRAGE, DTI.

Результаты исследования продемонстрировали, что увеличенные средние значения САД коррелировали с более высокой распространенностью очагового поражения белого вещества ($p = 0,002$). Исходное высокое пульсовое АД (ПАД) также было связано с высокой распространенностью очагов в белом веществе головного мозга ($p = 0,03$). При этом связь между приемом антигипертензивных препаратов и выраженностью очагового поражения белого вещества не установлена. Увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. повышало риск очагового поражения головного мозга примерно в десять раз (ОР 10,4, 95% ДИ 10,2–10,6, $p = 0,0001$). Относительно недавно у 5% больных АГ были идентифицированы очаги другого типа – микрокровоизлияния [21].

МРТ в режиме SWI/SWAN позволяет визуализировать следы мелких кровоизлияний по истечении длительного периода, отложения железосодержащих веществ в отдельных структу-

рах головного мозга, а также контрастировать венозную кровь. Церебральные микрокровоизлияния визуализируются в виде гипоинтенсивных очагов размером 3–10 мм благодаря парамагнитным свойствам локальных депо макрофагов, содержащих гемосидерин [22].

В исследование L. Henskens и соавт. были включены 218 пациентов с АГ (50,5% мужчин, средний возраст – $52,5 \pm 12,6$ года). Среднее САД составляло 174 ± 24 мм рт. ст., ДАД – 104 ± 13 мм рт. ст. [23]. Пациентам проводились трехкратное измерение офисного АД в положении сидя, суточное мониторирование АД и МРТ головного мозга на томографе 1,5 Т в режимах T1, T2, FLAIR и SWI. Микрокровоизлияния обнаружены у 35 (16,1%) больных (95% ДИ 11,1–21,0). Пациенты с микрокровоизлияниями были старше и имели более высокие уровни офисного АД по сравнению с пациентами без микрокровоизлияний ($p < 0,05$).

Z. Gao и соавт. выявили, что церебральные микрокровоизлияния у пациентов с АГ фиксировались чаще, чем у пациентов контрольной группы (51,3 и 20,0% соответственно, $p = 0,001$) [18]. Церебральные микрокровоизлияния коррелировали с очаговыми поражениями белого вещества головного мозга только в группе АГ ($p < 0,01$).

Согласно результатам исследования J.C. Foster-Dingley и соавт., у 25% пожилых пациентов с АГ отмечались церебральные микрокровоизлияния [19].

Z. Jia и соавт. оценивали связь факторов сердечно-сосудистого риска с локализацией и частотой встречаемости церебральных микрокровоизлияний [24]. В исследование были включены 393 пациента с церебральными микрокровоизлияниями (137 женщин, средний возраст – $70,7 \pm 10,8$ года).

Артериальная гипертензия первой степени выявлена у 141 (35,9%) пациента, второй степени – у 89 (22,6%), третьей степени – у 81

(20,6%) пациента. Сахарный диабет второго типа – у 101 (25,7%) больного. Антигипертензивную терапию получали 94 (23,9%) пациента. Очаговое поражение головного мозга имели 122 пациента, транзиторную ишемическую атаку перенесли 72 больных.

Участникам исследования проводилась МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Т в последовательностях T1, T2, FLAIR, SWI. Увеличение САД на одно среднеквадратичное отклонение коррелировало с наличием церебральных микрокровоизлияний в области медиальной лентикюлостриарной артерии (ОР 1,02, 95% ДИ 1,00–1,03, $p < 0,026$), латеральной лентикюлостриарной артерии (ОР 1,01, 95% ДИ 1,00–1,02, $p < 0,05$), задней мозговой артерии (ОР 1,01, 95% ДИ 1,00–1,03, $p < 0,024$), таламуса (ОР 1,02, 95% ДИ 1,00–1,03, $p < 0,001$) и ствола (ОР 1,02, 95% ДИ 1,00–1,03, $p < 0,007$).

Следует отметить, что практически во всех исследованиях, посвященных данной проблеме, имелись существенные ограничения: разный возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, например сахарного диабета, транзиторных ишемических атак в анамнезе, которые оказывали влияние на полученные результаты, прием антигипертензивных препаратов, которые могли быть причиной или провоцирующим фактором развития церебральных микрокровоизлияний.

Клинический случай

Пациент К., 44 лет, обратился с жалобами на эпизодическое повышение АД, снижение памяти на текущие события, трудности при выполнении сложной работы.

Из анамнеза: повышение АД до 150/95 мм рт. ст. фиксировалось в течение последних трех лет при прохождении диспансеризации. Обследования и лечения по поводу АГ не получал, АД не измерял. К врачу не обращался,

Неврология



поскольку считал, что АД повышается из-за стресса на работе. В последние полтора месяца измеряет АД достаточно часто, его значения варьируются в пределах 150–160/90–100 мм рт. ст. При высоком, по мнению пациента, АД принимал каптоприл или нифедипин. Постоянной антигипертензивной терапии не получал.

В течение последнего полугодия больному стало трудно сосредоточиваться при выполнении сложных профессиональных задач, появились забывчивость (помнит, что обещал что-то сделать, а что именно – не помнит), трудности в восприятии информации и планировании своего рабочего дня.

Пациент никогда не курил, алкоголь употребляет один раз в неделю (300–500 мл слабоалкогольных напитков (пиво)).

Семейный анамнез отягощен. Мать пациента страдала АГ (максимальные значения АД – 180/100 мм рт. ст.). В 70 лет перенесла геморрагический инсульт. Умерла в 75 лет в результате злокачественного образования желудка. Отец умер от цирроза печени.

Обследование. Соматический статус: кожные покровы чистые, обычной влажности и эластичности. Пастозность голеней и стоп. Индекс массы тела – 27,2 кг/м², окружность талии – 93 см. Звук легких ясный, легочный. При аускультации легких – над всей поверхностью дыхания ослабленное везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. При перкуссии выявлено смещение левой границы относительной тупости сердца влево (на 1,5 см снаружи от левой среднеключичной линии). Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 77 в минуту. АД – 150–152/95–98 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9,5 × 8,0 × 7,0 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: в ясном сознании, контактен, адекватен, критичен, правильно ориентирован в месте, времени и собственной личности. Черепно-мозговая иннервация интактна, выявляется хоботковый рефлекс. Парезов нет. Мышечный тонус в норме. Сухожильные рефлексы живые, D=S, зоны вызывания обычные, патологические рефлексы отсутствуют. Чувствительность не изменена. Пробы на координацию выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив, проба Ромберга отрицательная. Походка – без особенностей. Тазовые органы контролирует.

Результаты нейропсихологического тестирования: 29 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, дважды ошибся в серийном счете, ошибся в пробе на обобщение (на вопрос о том, что общего между часами и линейкой, ответил, что часы измеряют время, а на линейке есть деления).

Тест вербальных ассоциаций. В пробе на категориальные ассоциации назвал девять животных – снижена беглость речи. Пробу на категориальные ассоциации выполнил удовлетворительно – назвал 13 слов.

Тест связи цифр и букв. Выполнил часть В за 254 секунды (норма для соответствующей возрастной группы и уровня образования – не более 106 секунд). Время выполнения части А не нарушено – 30 секунд.

Тест Струпа. Первая часть (чтение названий цветов, напечатанных черным шрифтом, T1) – 52 секунды, вторая часть (называние цветов, T2) – 64 секунды, третья часть (называние цвета слова, где цвет шрифта отличается от значения слова, T3) – 188 секунд. Коэффициент интерференции (T3-T2) – 124 (чем больше эта разница, тем выраженнее эффект интерференции и, следовательно, ригидность (узость, жесткость) когнитивного контроля).

Общий анализ крови и мочи – без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: креатинин – 90,9 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 88 мл/мин/1,73 м², калий – 4,7 ммоль/л, глюкоза натощак – 5,3 ммоль/л, общий холестерин – 4 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 1,3 ммоль/л, триглицериды – 0,9 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,2 ммоль/л. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный. ЧСС – 74 в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Эхокардиограмма: полости сердца не расширены. Стенки миокарда левого желудочка не утолщены. Глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена (фракция выброса – 71%). Зон нарушения локальной сократительной способности миокарда не выявлено. Митральная регургитация нулевой-первой степеней. Трикуспидальная регургитация первой степени. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Признаков легочной гипертензии не выявлено (среднее давление в легочной артерии – 20 мм рт. ст.). Суточное мониторирование АД:

- среднесуточное САД – 138 мм рт. ст. (норма – менее 130 мм рт. ст.), ДАД – 82 мм рт. ст. (норма – менее 80 мм рт. ст.), ПАД – 56 мм рт. ст., ЧСС – 83 в минуту;
- среднедневное САД – 144 мм рт. ст. (норма – менее 135 мм рт. ст.), ДАД – 88 мм рт. ст. (норма – менее 85 мм рт. ст.), ПАД – 57 мм рт. ст., ЧСС – 83 в минуту;
- средненочное САД – 117 мм рт. ст. (норма – менее 120 мм рт. ст.), ДАД – 63 мм рт. ст. (норма – менее 70 мм рт. ст.), ПАД – 54 мм рт. ст., ЧСС – 84 в минуту;
- вариабельность САД днем – 13 мм рт. ст., ДАД днем – 11 мм рт. ст., САД ночью – 20 мм рт. ст., ДАД ночью – 12 мм рт. ст., тип суточного профиля – диппер, величина утреннего подъема САД – 95 мм рт. ст., ДАД – 88 мм рт. ст., скорость утреннего подъема САД – 20 мм рт. ст. в час, ДАД – 20 мм рт. ст. в час.



Триплексное сканирование сонных артерий: левая общая сонная артерия – диаметр средней части – 6,5 мм. Стенки повышенной эхогенности, средняя толщина комплекса «интима – медиа» по задней стенке – 0,78 мм. По передней стенке в области бифуркации лоцируется гетерогенная, преимущественно гипоэхогенная атеросклеротическая бляшка толщиной до 3,4 мм и протяженностью до 1,8 см с переходом в луковицу внутренней сонной артерии, стеноз до 36%. При цветовом доплеровском картировании кровотоков ламинарный. Пиковая систолическая линейная скорость кровотока – 62 см/с. Правая общая сонная артерия – диаметр средней части – 6,6 мм. Стенки повышенной эхогенности, средняя толщина комплекса «интима – медиа» в луковичной части по задней стенке – 0,63 мм. По задней стенке в области бифуркации лоцируется гетерогенная атеросклеротическая бляшка с участками кальцификации толщиной до 2,3 мм и протяженностью до 1,2 см, переходящая во внутреннюю сонную артерию, стеноз до 24%. При цветовом доплеровском картировании кровотоков ламинарный. Пиковая систолическая линейная скорость кровотока – 61 см/с. Заключение: неокклюзирующие атеросклеротические бляшки в системе обеих сонных артерий на экстракраниальном уровне. Кровотоков по каротидным артериям на экстракраниальном уровне сохранен. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку по сонным артериям не обнаружено.

MPT головного мозга на томографе Siemens Magnetom 3 T в последовательностях T1, T2, FLAIR, SWI (рис. 1 и 2): срединные структуры не смещены. Желудочковая система симметрична. Мамиллопонтинное расстояние не снижено. Арахноидальные пространства конвекстиальной поверхности мозга не расширены. Мозолистое тело без деформации, толщина не изменена. Ликвородинамика компенсирована. Гипофиз в турецком седле. Структура железы без очаговых изменений. Краниовертебральный переход сформирован нормально. Гиппокампы нормального объема. Негрубый лейкоареоз у передних рогов боковых желудочков по типу «шапочек». В умеренном количестве очаговые изменения в белом веществе. SWI – единичный экстравазат. Патологические сосудистые структуры не выявлены. Заключение: болезнь мелких сосудов головного мозга, первая степень по шкале Фазекаса. Таким образом, у пациента среднего возраста с недлительной (три года) АГ первой степени имеются поражения головного мозга: очаговые изменения в белом веществе головного мозга и единичный экстравазат. При этом другие органы-мишени не повреждены – отсутствует гипертрофия миокарда левого желудочка, скорость клубочковой фильтрации в норме.

Вывод

Пациентам с АГ нейровизуализация с помощью различных импульсных последовательностей МРТ может быть рекомендована уже на ранних стадиях заболе-

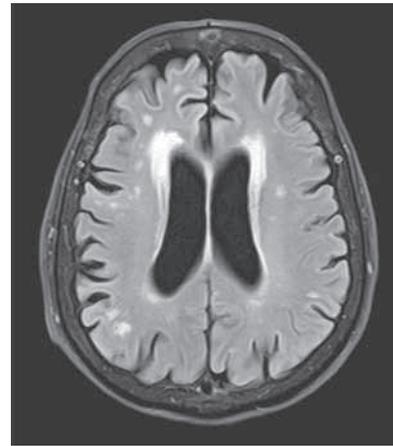


Рис. 1. Единичные очаговые изменения белого вещества головного мозга, лейкоареоз у передних рогов боковых желудочков по типу «шапочек» (МРТ-изображение в режиме T1)

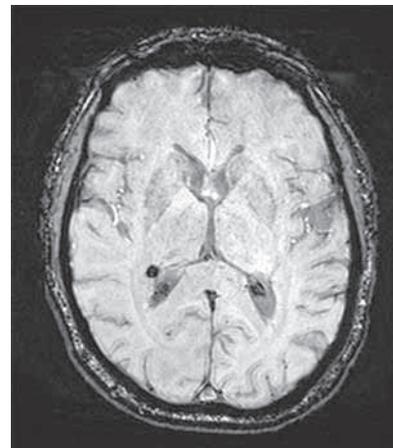


Рис. 2. Единичное микрокровоизлияние (МРТ-изображение в режиме SWI)

вания для выявления ранних признаков поражения головного мозга и назначения соответствующей терапии, что позволит улучшить общий прогноз. *

Литература

1. Henskens L.H., van Oostenbrugge R.J., Kroon A.A. et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. № 4. P. 846–853.
2. Gqsecki D., Kwarciany M., Nyka W., Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline // Curr. Hypertens. Rep. 2013. Vol. 15. № 6. P. 547–558.
3. Синицын В.Е., Устюжанин Д.В. Магнитно-резонансная томография. Учебное пособие / под ред. С.К. Тернового. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Schmahmann J.D., Smith E.E., Eichler F.S., Fille C.M. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. Vol. 1142. P. 266–309.
5. Kim K.W., MacFall J.R., Payne M.E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly // Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 64. № 4. P. 273–280.



6. Gouw A.A., Seewann A., van der Flier W.M. et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011. Vol. 82. № 2. P. 126–135.
7. Vermeer S.E., Longstreth W.T. Jr., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review // *Lancet Neurol*. 2007. Vol. 6. № 7. P. 611–619.
8. Longstreth W.T. Jr., Manolio T.A., Arnold A. et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study // *Stroke*. 1996. Vol. 27. № 8. P. 1274–1282.
9. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke // *JAMA*. 2002. Vol. 288. № 1. P. 67–74.
10. Buyck J.F., Dufouil C., Mazoyer B. et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study // *Stroke*. 2009. Vol. 40. № 7. P. 2327–2331.
11. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // *Stroke*. 2009. Vol. 40. № 4. P. 1229–1236.
12. Godin O., Tzourio C., Maillard P. et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 3. P. 266–273.
13. Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 1. P. 3–8.
14. Launer L.J., Lewis C.E., Schreiner P.J. et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 3. ID e0122138.
15. White W.B., Wolfson L., Wakefield D.B. et al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, is associated with progression of cerebrovascular disease and cognitive decline in older people // *Circulation*. 2011. Vol. 124. № 21. P. 2312–2319.
16. Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population // *Hypertension*. 2013. Vol. 61. № 6. P. 1354–1359.
17. Muller M., Sigurdsson S., Kjartansson O. et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study // *Neurology*. 2014. Vol. 82. № 24. P. 2187–2195.
18. Gao Z., Wang W., Wang Z. et al. Cerebral microbleeds are associated with deep white matter hyperintensities, but only in hypertensive patients // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 3. ID e91637.
19. Foster-Dingley J.C., Moonen J.E., van den Berg-Huijsmans A.A. et al. Lower blood pressure and gray matter integrity loss in older persons // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2015. Vol. 17. № 8. P. 630–637.
20. Rosano C., Abebe K.Z., Aizenstein H.J. et al. Longitudinal systolic blood pressure characteristics and integrity of white matter tracts in a cohort of very old black and white adults // *Am. J. Hypertens*. 2015. Vol. 28. № 3. P. 326–334.
21. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 / рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) // *Российский кардиологический журнал*. 2014. № 1. С. 7–94.
22. Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Трусова Н.А., Левин О.С. Нейровизуализационные маркеры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии // *REJR*. 2014. Т. 4. № 1. С. 24–33.
23. Henskens L.H., van Oostenbrugge R.J., Kroon A.A. et al. Brain microbleeds are associated with ambulatory blood pressure levels in a hypertensive population // *Hypertension*. 2008. Vol. 51. № 1. P. 62–68.
24. Jia Z., Mohammed W., Qiu Y. et al. Hypertension increases the risk of cerebral microbleed in the territory of posterior cerebral artery: a study of the association of microbleeds categorized on a basis of vascular territories and cardiovascular risk factors // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2014. Vol. 23. № 1. P. e5–11.

Role of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Early Signs of Brain Damage in Arterial Hypertension

O.D. Ostroumova^{1,2}, T.M. Ostroumova², V.A. Perepelov², M.V. Velichko³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

³ City Polyclinic No 6, Saint Petersburg

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

The article touches upon the possibilities of magnetic resonance imaging in assessment of early brain damage in essential arterial hypertension. We provide data about the prevalence of white matter hyperintensities, lacunes and cerebral microbleeds in patients with essential arterial hypertension. The article presents a case report demonstrating target-organ brain damage in untreated middle aged patient with uncomplicated arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, brain, magnetic resonance imaging, white matter lesions, lacunes, cerebral microbleeds, cerebral small vessel disease

Министерство здравоохранения России
Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Минздрава РФ
Научно-клинический центр остеопороза ЦИТО
Межрегиональная ассоциация хирургов-вертебрологов
Медицинская ассоциация по остеонекрозу

VII Научно-образовательная
конференция
с международным участием

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ



osteoporosis.trauma.pro

Москва

16-17 февраля 2018 года



ОРГКОМИТЕТ

Александр Николаевич Торгашин
+7 (926) 484-76-74
alexander.torgashin@gmail.com

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Ивентариум»
+7 (925) 491-74-11
mail@eventarium.pro

osteoporosis.trauma.pro

Реклама



osteoporosis.trauma.pro



Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования, Москва

Российский
геронтологический
научно-клинический
центр – обособленное
структурное
подразделение
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова,
Москва

Гута-Клиник, Москва

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению

М.В. Замерград

Адрес для переписки: Максим Валерьевич Замерград, zamergrad@hotmail.com

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) – распространенное заболевание, одна из самых частых причин вестибулярного головокружения. Для диагностики ДППГ используют позиционные тесты, отличающиеся высокой чувствительностью и специфичностью. Лечение ДППГ предполагает проведение специальных репозиционных маневров, эффективность которых достигает 95%. В отсутствие эффекта и при рецидивирующем течении заболевания назначают медикаментозную терапию, в частности витамин D, беттагистин, транстимпанальное введение кортикостероидов. В статье приводится клинический случай: пациентка обратилась с жалобами на приступы вращательного головокружения.

Ключевые слова: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, позиционные тесты, репозиционные маневры

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) – самая распространенная причина головокружений. Встречаемость патологии варьируется от 10,7 до 64,0 случаев на 100 тыс. населения, риск перенести ее в течение жизни достигает 2,4% [1, 2]. Пик заболеваемости приходится на 50–60 лет, женщины страдают ДППГ в два-три раза чаще, чем мужчины [1].

Для ДППГ характерны приступы вестибулярного головокружения при изменении положения головы [3–5]. Приступ развивается вследствие появления в полукружных каналах отолитовых частиц, свободно перемещающихся, реже – фиксированных на куполе ампулярного рецептора. В 70–80% случаев причины появления частиц остаются невыясненными. ДППГ может быть обусловлено черепно-мозговой травмой (пост-

травматическое), лабиринтитом или, например, вестибулярным нейронитом [6–8]. ДППГ ассоциируется с остеопенией, остеопорозом и сниженным уровнем витамина D в плазме крови, а также мигрению [9–11].

Доля идиопатических форм заболевания превышает долю вторичных, например посттравматического ДППГ, при этом первые преобладают у пожилых пациентов, вторые – у молодых.

Приступ головокружения сопровождается специфическим позиционным (вертикально-торсионным или горизонтальным) нистагмом, направление которого зависит от того, какой из полукружных каналов поражен. Головокружение характеризуется большой интенсивностью, малой продолжительностью (не более минуты), может сопровождаться тошнотой и рвотой (особенно если приступы следуют один за другим с небольшими интервалами или вместо того, чтобы избегать лишних движений, пациент начинает активно двигаться, менять положение головы).

В некоторых случаях, чаще у пожилых больных, вместо классичес-



кого позиционного головокружения отмечаются неустойчивость и нарушение равновесия [12].

При ДППГ отсутствуют тиннитус, нарушения слуха, очаговые неврологические расстройства.

Диагностика

Диагноз ДППГ подтверждается результатами позиционных тестов (пробы Дикса – Холлпайка и МакКлюра – Пагинни) [13, 14]. Проба Дикса – Холлпайка предназначена для выявления ДППГ с повреждением (каналолитиазом) заднего полукружного канала. Пациента необходимо посадить на кушетку и повернуть его голову на 45° в исследуемую сторону. Далее пациента укладывают на спину и запрокидывают его голову назад (так, чтобы она немного свешивалась над краем кушетки) (рис. 1). Тест считается положительным, если в положении лежа после небольшого латентного периода (1–15 секунд) появляются головокружение и вертикальный нистагм вверх с ротаторным компонентом, направленным в сторону нижележащего уха.

Проба МакКлюра – Пагинни позволяет установить повреждение горизонтального полукружного канала. При проведении этой пробы пациента укладывают на спину, его голова приподнимается на 30°. Далее врач поворачивает голову в одну из сторон на 90° и ждет не менее 30 секунд появления головокружения и нистагма, отмечая их длительность и направление. Затем процедура повторяется в противоположную сторону (рис. 2).

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, при которых головокружение также носит позиционный характер, прежде всего с центральным позиционным головокружением, обусловленным неврологическими заболеваниями, поражающими ствол мозга и мозжечок.

У пациентов с центральным позиционным головокружением помимо головокружений имеются неврологические расстройства. Кроме того, центральный

позиционный нистагм может быть строго вертикальным (без свойственного ДППГ торсионного компонента), монокулярным, не иметь латентного периода, не затухать с течением времени или не сопровождаться головокружением [15–17].

Лечение

Репозиционные маневры. Терапия ДППГ предполагает проведение репозиционных маневров с целью вернуть отолитовые частицы из полукружного канала в преддверие лабиринта. При этом для каждого полукружного канала разработан свой лечебный маневр [6, 14, 18–20]. Эффективность репозиционных маневров при ДППГ достигает 95% [18].

При ДППГ с повреждением заднего полукружного канала наиболее широко используется маневр Эпли. Маневр проводится в несколько этапов. Сначала пациента усаживают на кушетку и поворачивают его голову на 45° в пораженную сторону. Потом его укладывают на спину так, чтобы голова свешивалась с края кушетки на 30°, при этом сохраняя ее разворот на 45°. После прекращения головокружения и исчезновения позиционного нистагма пациента оставляют в этом положении еще 30 секунд. Затем голову пациента поворачивают на 90° в противоположную (здоровую) сторону. Это положение также удерживается в течение 30 секунд после нивелирования симптомов. Далее пациента укладывают набок так, чтобы голову можно было повернуть на 90° в здоровую сторону, и оставляют в этом положении на 30 секунд после прекращения головокружения и исчезновения нистагма. В конце маневра больного возвращают в положение сидя, при этом его голова должна быть наклонена вперед, а подбородок касаться груди (рис. 3).

При ДППГ с повреждением горизонтального полукружного канала наиболее широко применяется маневр Лемперта. Порядок проведения: пациента укладывают

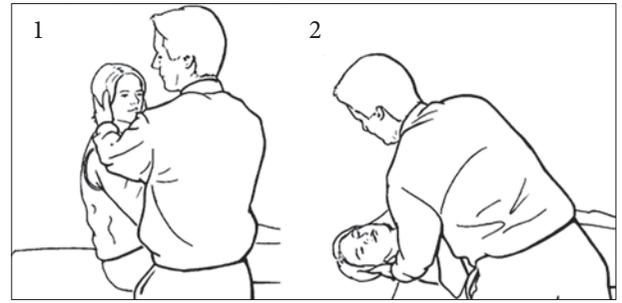


Рис. 1. Проба Дикса – Холлпайка

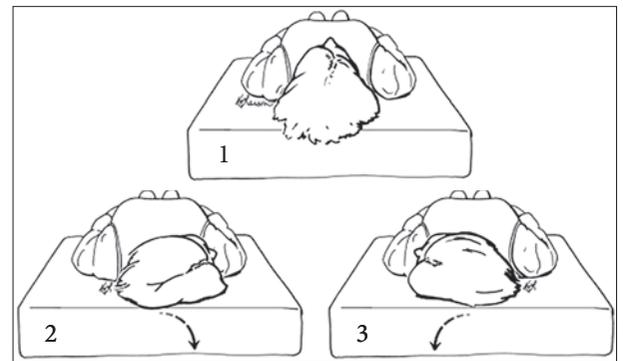


Рис. 2. Проба МакКлюра – Пагинни

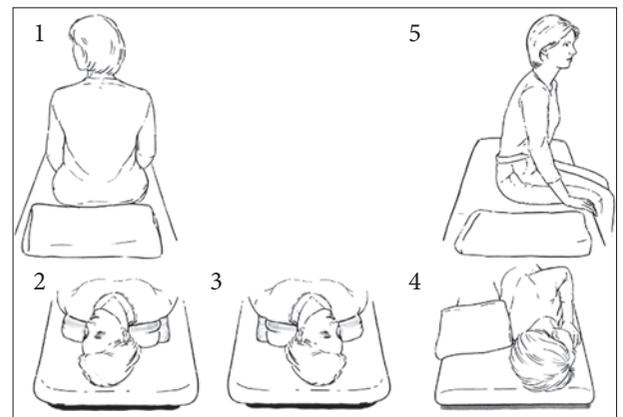


Рис. 3. Маневр Эпли при ДППГ с повреждением левого заднего полукружного канала

на спину, затем его голову поворачивают набок в поврежденную сторону и удерживают в этом положении 90 секунд. Затем пациента последовательно поворачивают в здоровую сторону на 360° вокруг продольной оси с шагом в 90°. Каждое положение фиксируется на 90 секунд. По окончании поворота пациента возвращают в положение сидя (рис. 4).

Медикаментозное лечение. В настоящее время изучает-

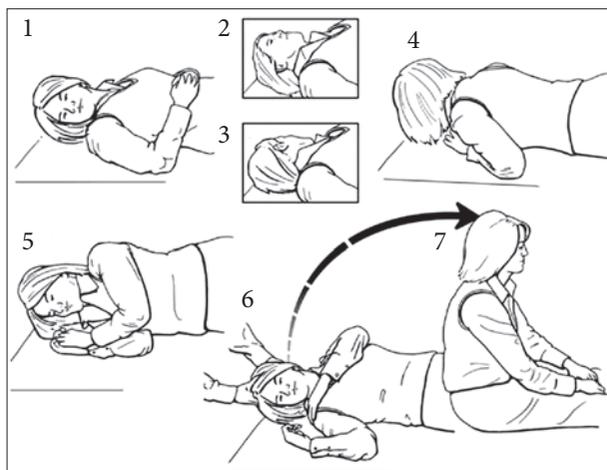


Рис. 4. Маневр Лемперта при ДППГ с повреждением правого горизонтального полукружного канала

ся эффективность витамина D, бетагистина [21, 22]. Есть немногочисленные данные об эффективности транстимпанального введения кортикостероидов при рефрактерности к репозиционным маневрам [23]. Однако для подтверждения эффективности медикаментозного лечения при ДППГ требуется проведение исследований.

Клинический случай

Больная Л., 57 лет, обратилась к неврологу с жалобами на приступы вращательного головокружения, возникающие утром после сна при вставании с постели. Особенно сильное головокружение отмечается при повороте на левый бок. Головокружения сопровождаются тошнотой, реже рвотными позывами, неустойчивостью. Длительность приступа около минуты. В период между приступами тошнота и неустойчивость при ходьбе сохраняются. В покое состояние улучшается, однако даже при незначительных движениях головой головокружение и тошнота возвращаются.

Головокружения не сопровождаются снижением слуха, шумом в ушах или ощущением их заложенности, головной болью и неврологическими нарушениями. Симптом появился около двух недель назад.

В анамнезе мягкая артериальная гипертензия в течение 15 лет, варикозное расширение вен нижних конечностей.

На основании жалоб, анамнеза, результатов рентгенографии шейного отдела позвоночника (выявлены признаки унковертебрального артроза дугоотростчатых суставов) и ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (выявлена гипоплазия левой позвоночной артерии) поставлен диагноз «синдром позвоночной артерии».

Назначены вазоактивные средства и рекомендовано носить воротник Шанца для стабилизации шейного отдела позвоночника.

На фоне терапии пациентка отметила уменьшение головокружения (что, вероятно, связано с ограничением движений в шейном отделе позвоночника при ношении воротника), однако оно сохранялось. При обследовании: общее состояние удовлетворительное. Артериальное давление – 140/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 80 ударов в минуту, пульс ритмичный.

Неврологический статус: очаговых неврологических симптомов не выявлено – больная четко выполняет координаторные пробы, при ходьбе и в позе Ромберга устойчива. Однако при проведении пробы Дикса – Холлпайка с поворотом головы влево после короткого (две-три секунды) латентного периода нарастает в течение нескольких секунд, а затем затухает вертикально-торсионный геотропный нистагм (про-

должительность 15–20 секунд). Нистагм сопровождается выраженным головокружением, тошнотой и позывами к рвоте. При его затухании головокружение уменьшается, однако тошнота и слабость сохраняются. Повторение пробы приводит к головокружению и нистагму, однако меньшей выраженности. Исходя из особенностей головокружения (приступы спровоцированы переменной позицией головы, головокружение продолжается менее минуты и прекращается в покое), отсутствия других очаговых неврологических нарушений, положительной пробы Дикса – Холлпайка и некоторого истощения нистагма, регистрируемого при повторении пробы, поставлен диагноз «каналолитиаз левого заднего полукружного канала».

Пациентке проведен репозиционный маневр Эпли для левого заднего полукружного канала.

Результат лечения – регресс головокружений и нистагмов.

Вазоактивные средства, назначенные ранее, и ношение воротника Шанца отменены.

На повторном осмотре через неделю пациентка отметила отсутствие нистагмов и головокружений. Таковые не выявлены и при проведении пробы Дикса – Холлпайка.

Заключение

ДППГ представляет собой одну из частых причин головокружений. Заболевание легко диагностируется при помощи позиционных тестов и хорошо поддается лечению репозиционными маневрами. Поэтому роль препаратов в лечении ДППГ невелика. Лекарственные средства целесообразны в случае рецидивов или неэффективности репозиционных маневров. *

Литература

1. *Bhattacharyya N., Baugh R.F., Orvidas L. et al.* Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008. Vol. 139. № 5. Suppl. 4. P. S47–S81.
2. *Von Brevern M., Radtke A., Lezius F. et al.* Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007. Vol. 78. № 7. P. 710–715.
3. *Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Ротермель Е.В.* Диагноз и лечение доброкачественного пароксизмального головокружения // *Вестник оториноларингологии.* 2007. № 1. С. 4–7.



4. *Furman J.M., Cass S.P.* Benign paroxysmal positional vertigo // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 21. P. 1590–1596.
5. *Korres S.G., Balatsouras D.G., Papouliakos S., Ferekidis E.* Benign paroxysmal positional vertigo and its management // *Med. Sci. Monit.* 2007. Vol. 13. № 6. P. CR275–282.
6. *Лихачев С.А., Марьенко И.П.* Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: клиника, диагностика, лечение // *Оториноларингология Восточная Европа.* 2013. № 4. С. 69–75.
7. *Hamann K.F.* Benign paroxysmal positioning vertigo: a disease explainable by inner ear mechanics // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2006. Vol. 68. № 6. P. 329–333.
8. *Lee N.H., Ban J.H., Lee K.C., Kim S.M.* Benign paroxysmal positional vertigo secondary to inner ear disease // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010. Vol. 143. № 3. P. 413–417.
9. *Jeong S.H., Choi S.H., Kim J.Y. et al.* Osteopenia and osteoporosis in idiopathic benign positional vertigo // *Neurology.* 2009. Vol. 72. № 12. P. 1069–1076.
10. *Jeong S.H., Kim J.S., Shin J.W. et al.* Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo // *J. Neurol.* 2013. Vol. 260. № 3. P. 832–838.
11. *Warninghoff J.C., Bayer O., Ferrari U., Straube A.* Comorbidities of vertiginous diseases // *BMC Neurol.* 2009. Vol. 9. ID 29.
12. *Kollén L., Frändin K., Möller M. et al.* Benign paroxysmal positional vertigo is a common cause of dizziness and unsteadiness in a large population of 75-year-olds // *Aging Clin. Exp. Res.* 2012. Vol. 24. № 4. P. 317–323.
13. *Baloh R.W., Jacobson K., Honrubia V.* Horizontal semicircular canal variant of benign positional vertigo // *Neurology.* 1993. Vol. 43. № 12. P. 2542–2549.
14. *Kim J.S., Zee D.S.* Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 12. P. 1138–1147.
15. *Cobb F.E., Friedman L.B.* Positional nystagmus of central origin // *J. Am. Acad. Audiol.* 2006. Vol. 17. № 2. P. 85–92.
16. *Kim H.A., Yi H.A., Lee H.* Apogeotropic central positional nystagmus as a sole sign of nodular infarction // *Neurol. Sci.* 2012. Vol. 33. № 5. P. 1189–1191.
17. *Lea J., Lechner C., Halmagyi G.M., Welgampola M.S.* Not so benign positional vertigo: paroxysmal downbeat nystagmus from a superior cerebellar peduncle neoplasm // *Otol. Neurotol.* 2014. Vol. 35. № 6. P. 204–205.
18. *Fife T.D., Iverson D.J., Lempert T. et al.* Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* 2008. Vol. 70. № 22. P. 2067–2074.
19. *Helminski J.O., Zee D.S., Janssen I., Hain T.C.* Effectiveness of particle repositioning maneuvers in the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review // *Phys. Ther.* 2010. Vol. 90. № 5. P. 663–678.
20. *Kerber K.A., Burke J.F., Skolarus L.E. et al.* Use of BPPV processes in emergency department dizziness presentations: a population-based study // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013. Vol. 148. № 3. P. 425–430.
21. *Talaat H.S., Kabel A.M., Khaliel L.H. et al.* Reduction of recurrence rate of benign paroxysmal positional vertigo by treatment of severe vitamin D deficiency // *Auris Nasus Larynx.* 2016. Vol. 43. № 3. P. 237–241.
22. *Kaur J., Shamanna K.* Management of benign paroxysmal positional vertigo: a comparative study between epleys manoeuvre and betahistine // *Int. Tinnitus J.* 2017. Vol. 21. № 1. P. 30–34.
23. *Pérez P., Franco V., Oliva M., López Escámez J.A.* A pilot study using intratympanic methylprednisolone for treatment of persistent posterior canal benign paroxysmal positional vertigo // *J. Int. Adv. Otol.* 2016. Vol. 12. № 3. P. 321–325.

Benign Paroxysmal Positional Vertigo: Current Approaches to Diagnosis and Treatment

M.V. Zamergrad

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Russian Gerontological Scientific Clinical Center – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Guta-Clinics, Moscow

Contact person: Maksim Valeryevich Zamergrad, zamergrad@hotmail.com

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is a common disease, one of the most frequent causes of vestibular vertigo. The positional tests characterized by high sensitivity and specificity are used for the diagnosis of BPPV. The treatment of BPPV includes special repositioning maneuvers, which effectiveness reaches 95%. In the absence of effect in patients with recurrent course of the disease the medical therapy is prescribed, particularly vitamin D, betahistine, transtympanic administration of corticosteroids. A clinical case is provided on the patient's complaint of rotational vertigo attacks.

Key words: *benign paroxysmal positional vertigo, positional tests, reposition maneuvers*

Неврология



Место Церебролизина в реабилитации после ишемического инсульта

Острые нарушения мозгового кровообращения нередко заканчиваются летально или полной потерей трудоспособности. Своевременное начало комплексных лечебно-профилактических мероприятий существенно улучшает течение заболевания и минимизирует утраченные функции. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Эвер Нейро Фарма», обсуждались актуальные возможности применения препарата Церебролизин в остром периоде ишемического инсульта и периоде восстановления после инсульта на фоне реабилитационных мероприятий.



Профессор
Д.Ф. Мурешану

Степень восстановления утраченных функций после мозгового инсульта зависит от своевременной комплексной реабилитации. По мнению профессора Дафина Ф. МУРЕШАНУ (Dafin F. MURESANU, Румыния), комплексный подход должен включать конкретные терапевтические схемы с доказанной эффективностью и методы реабилитации, сфокусированные

Новые возможности восстановления моторной функции у пациентов после инсульта

на восстановлении нарушенных неврологических функций с учетом индивидуальных потребностей пациентов. Реализация такого подхода невозможна без целого ряда специалистов (невролога, логопеда, физиотерапевта, психолога и т.д.). Участие организованной междисциплинарной команды в ранней реабилитации пациентов с инсультом закреплено в руководстве Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) и Американской ассоциации по изучению инсультов (American Stroke Association) 2016 г. (уровень доказательности IA)¹.

Фактическая интенсивность и начало реабилитации в острой фазе влияют на постинсультный функциональный исход. Сложилось мнение о пользе интенсивной

и ранней реабилитации. Однако результаты австралийского крупномасштабного рандомизированного исследования AVERT показали, что у пациентов с острым инсультом очень ранняя и более интенсивная программа реабилитации ассоциировалась с более низкой вероятностью достижения благоприятных результатов через три месяца по сравнению с обычным лечением². Поэтому главным критерием начала реабилитации, по словам профессора Д. Мурешану, должно стать достижение пациентом биологической стабильности.

Далее докладчик рассмотрел возможности усовершенствования подхода к терапии ишемического инсульта с позиции нейропротекции. Он разделил нейропротекторы на три категории³.

¹ Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2016. Vol. 47. № 6. P. e98–e169.

² Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 386. № 9988. P. 46–55.

³ Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery // J. Cell. Mol. Med. 2012. Vol. 16. № 12. P. 2861–2871.



Сателлитный симпозиум компании «Эвер Нейро Фарма»

Первую категорию представляют так называемые супрессивные препараты, которые направлены на погашение очага ишемической полутени, или пенумбры. К сожалению, клинические исследования не продемонстрировали их эффективность, поэтому супрессивный подход не оправдан.

Ко второй категории относятся мономодальные плейотропные препараты, стимулирующие нейропластичность через определенное время после острой фазы инсульта. Из этих препаратов только флуоксетин подтвердил эффективность в клинических исследованиях.

Третью категорию составляют препараты, способные модулировать эндогенные процессы в головном мозге, – мультимодальные препараты, которые обладают нейротрофическим эффектом. Ярким представителем этой группы является Церебролизин. Церебролизин состоит из низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот, его получают с помощью стандартизированного ферментативного расщепления обезжиренных белков головного мозга свиней. Пептиды, содержащиеся в Церебролизине, представляют собой фрагменты ряда нейротрофических факторов головного мозга (цилиарного нейротрофического фактора, глиального нейротрофического фактора, инсулинового фактора роста 1 и 2). Указанные нейротрофические факторы проявляют нейропротективное и нейрорегенераторное действие в нервной ткани (усиливают нейропластичность и стимулируют нейрогенез), что характерно также и для Церебролизина.

«На сегодняшний день Церебролизин – единственный мультимодальный препарат, разрешенный к применению в Европе и одобренный для клинического исследования Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration). Собственный 25-летний опыт применения Церебролизина у порядка 30 тыс. пациентов подтверждает эффективность, высокий профиль безопасности и хорошую переносимость препарата», – отметил профессор Д. Мурешану.

В клинических исследованиях была показана эффективность Церебролизина в лечении ишемического инсульта как в остром, так и в восстановительном периоде.

Первым международным многоцентровым контролируемым двойным слепым рандомизированным исследованием безопасности и эффективности нейротрофических препаратов естественного происхождения стало исследование CASTA⁴. В нем оценивались клиническая эффективность и безопасность десятидневного курса лечения препаратом Церебролизин (30 мл/сут внутривенно) по сравнению с плацебо. Наилучшие результаты лечения были получены в подгруппе пациентов в наиболее тяжелом состоянии, которое оценивалось в более чем 12 баллов по Шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS). Так, разница в скорости восстановления неврологического дефицита к 90-му дню равнялась 3 баллам (-1,8 балла в группе плацебо против -4,8 балла в группе

Церебролизина). Летальность к 100-му дню составила 10,5% в группе Церебролизина и 20,2% в группе плацебо ($p < 0,05$).

В исследовании W. Lang и соавт. Церебролизин назначался в качестве вспомогательной терапии в дополнение к внутривенному введению рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (30 мл/сут, курс лечения – десять дней)⁵. На фоне комбинированной терапии наблюдалось выраженное раннее улучшение.

Профессор Д. Мурешану стоял во главе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования CARS, которое было сфокусировано на раннем восстановлении моторной функции верхних конечностей⁶. В исследовании приняли участие 208 пациентов, рандомизированные на две сопоставимые группы: в группе 1 ($n = 104$) через 24–72 часа после развития инсульта вводили Церебролизин в дозе 30 мл/сут в течение 21 дня инфузионно в течение 20 минут, в группе 2 ($n = 104$) – плацебо. В этом исследовании была реализована новая терапевтическая концепция: фармакотерапия у всех пациентов сочеталась с 21-дневной реабилитационной программой, которая начиналась в пределах 48–72 часов после развития инсульта.

Первичным критерием эффективности была оценка по Шкале функционирования верхней конечности (Action Research Arm Test – ARAT) на 90-й день. Тест ARAT позволяет комплексно и достоверно оценить восстановление моторной функции верхней конечности по возможности брать различные по размеру, весу и форме предметы.

⁴ Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M. et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // Stroke. 2012. Vol. 43. № 3. P. 630–636.

⁵ Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke // Int. J. Stroke. 2013. Vol. 8. № 2. P. 95–104.

⁶ Muresanu D.F., Heiss W.D., Homberg V. et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS). A randomized, double-blind, multicenter trial // Stroke. 2016. Vol. 47. № 1. P. 151–159.



Как отметил профессор Д. Мурешану, синергия фармакологического подхода и реабилитационных мероприятий дала положительный результат. Значительное превосходство применения Церебролизина по сравнению с плацебо отмечалось уже на 14-й день лечения. Анализ первичного критерия эффективности в группе, получавшей Церебролизин, показал увеличение среднего балла по шкале ARAT на 90-й день с $10,1 \pm 15,9$ до $40,7 \pm 20,2$, а в группе плацебо – с $10,7 \pm 16,5$ до $26,5 \pm 21,0$. Средние абсолютные значения баллов по шкале ARAT на 90-й день после инсульта составили в группе Церебролизина – $30,7 \pm 19,9$ (32,0; 36,5), в группе плацебо – $15,9 \pm 16,8$ (11,0; 22,0). Существенные различия между двумя группами были выявлены и при изучении вторичных критериев эффективности. Благоприятная оценка функционального восстановления по модифицированной шкале

Рэнкина от 0 до 1 (отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности) была зафиксирована у 42,3% пациентов в группе Церебролизина и только у 14,9% в группе плацебо. Аналогичные результаты были получены и в отношении оценки по модифицированной шкале Рэнкина от 0 до 2 (легкое нарушение жизнедеятельности). Превосходство препарата Церебролизин наблюдалось по шести из 12 критериев эффективности, включая оценку по шкале ARAT, NIHSS, индексу Бартел, опроснику SF-36 (физический компонент), Гериатрической шкале депрессии.

Безопасность терапии оценивалась на основании нежелательных явлений, основных показателей состояния организма и результатов лабораторных исследований. Развитие минимум одного нежелательного явления было зарегистрировано у 69,2% больных в группе Церебролизина и у 71,2% пациентов в группе плацебо. Большинство нежелатель-

ных явлений были легкой степени тяжести.

Результаты исследования CARS демонстрируют возможность раннего начала двойной интервенции, включающей реабилитационные мероприятия и долгосрочное применение Церебролизина. Положительные результаты такого подхода были подтверждены метаанализом исследований CARS-1 и CARS-2⁷. Таким образом, полученные данные доказывают благоприятное влияние Церебролизина на функциональность и общие результаты ранней реабилитации пациентов после инсульта.

«Использование препаратов с мультимодальным действием с соответствующей корректировкой дозы и длительностью применения в сочетании с реабилитационной программой представляется весьма перспективным», – констатировал профессор Д. Мурешану, завершая выступление.



Профессор, д.м.н.
А.А. Белкин

Острая церебральная недостаточность – полиэтиологичный, но монопатогенетичный процесс, то есть независимо от причины развивающийся по единому механизму. По словам Андрея Августовича БЕЛКИНА, д.м.н., профессора кафедры нервных болезней

Фармакомодуляция нейропластичности в реабилитации

и анестезиологии-реаниматологии Уральского государственного медицинского университета, директора Института мозга, при достаточной эффективности саногенетических механизмов, усиленных адекватной терапией, пациент пройдет всю цепь синдромологической эволюции острой церебральной недостаточности и достигнет выздоровления. В случае обрыва цепи наступит летальный исход или сформируется стойкий остаточный дефект. Саногенетическая траектория острой церебральной недостаточности включает период спонтанного восстановления, который возможно использовать для реализации реабилитационного потенциала.

Церебральная протекция – система эволюционно сформированных и генетически предопределенных саногенетических систем, которая прерывает или замедляет последовательность вредных биохимических или молекулярных событий, способных вызвать необратимый некроз клеток. Соответственно, нейрорепарация – тоже эволюционно обусловленный и генетически предопределенный процесс восстановления функционального состояния нервной системы в пределах реабилитационного потенциала, основанный на нейропластичности. Модуляция представляет собой внешнее воздействие на процесс нейропротекции и нейрорепарации

⁷ Guekht A., Vester J., Heiss W.D. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials // *Neurol. Sci.* 2017. [Epub. ahead of print].



Сателлитный симпозиум компании «Эвер Нейро Фарма»

в ходе острой церебральной недостаточности, изменяющее его течение.

Различают быструю и медленную нейропластичность. В основе быстрой нейропластичности лежит каскад механизмов, суть которых сводится к возможности оптимизировать энергетический баланс в зоне повреждения. Перфузионно-метаболический дистресс в зоне церебрального повреждения – это дефицит энергии, из-за которого нейрон не может восстановить электрическую исходную активность, что ведет к формированию острой церебральной недостаточности. Без реперфузии ишемический очаг, как правило, перерастает в инфаркт вещества мозга с некрозом клеток. Приходится бороться за зону ишемического поражения обратимого характера, или пенумбру, где находится популяция нейронов в состоянии деполаризации, которым необходимо помочь восстановить заряд. Быстрая нейропластичность ассоциируется с уменьшением отека и восстановлением кровообращения в зоне пенумбры. Временной отрезок быстрой нейропластичности не бесконечен, после него наступает время медленной нейропластичности, когда включаются все возможные механизмы нейрональной реорганизации. Среди них – привлечение функционально похожих путей взамен утраченных при повреждении, синаптогенез, активизация функционально «немых» межсинаптических связей, переключение функций (речевой центр в правом полушарии после гемикраниэктомии).

Профессор А.А. Белкин кратко охарактеризовал наиболее эффективные методы исследования нейропластичности. Так, например, функциональная магнитно-резонансная томография покоя позволяет оценить функциональную коннективность и структурную целостность моторных центров. Ее важное отличие от функцио-

нальной магнитно-резонансной томографии – отсутствие активных заданий и воздействий, предъявляемых пациенту.

Трактография (диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография) дает возможность обнаружить структурные связи между отделами головного мозга, нейропластичность белого вещества.

Транскраниальная магнитная стимуляция способствует точечной стимуляции моторных центров, которые приводят к изолированному возбуждению очень небольшой зоны и соответствующему моторному ответу. Это единственный способ получить ответ от моторных центров или их возбудить. Чувствительность транскраниальной магнитной стимуляции выше чувствительности трактографии (96 против 88%).

При навигационном магнитном картировании, используя виртуальный фантом мозга пациента, полученный при магнитно-резонансной томографии, направленно стимулируются целевые зоны. Если стимуляция оказывается эффективной (получен двигательный ответ), это регистрируется в форме адекватного миографического ответа и реального движения. Совокупность эффективных точек стимуляции образует зону коркового моторного центра для соответствующей двигательной функции.

Принципиальное отличие транскраниальной магнитной стимуляции от магнитного картирования состоит в том, что транскраниальная магнитная стимуляция выявляет неактивные моторные (потенциальные) центры, а не только функционально активные. Стимулируя разные точки в головном мозге, можно получить зоны, которые потенциально могут стать моторным центром. «Если сохранены кортикальные связи и есть моторный центр, стимуляция

которого подкреплена моторными ответами, значит, нельзя отказывать пациенту в шансе на восстановление двигательных функций», – уточнил профессор А.А. Белкин.

Таким образом, нейропластичность можно увидеть у отдельно взятого пациента, а это значит, что можно объективизировать и попытку терапевтического воздействия, ориентированную на нейропластичность. Это продемонстрировано в ряде клинических исследований, в которых эффективность Церебролизина в терапии больных, перенесших ишемический инсульт, была подтверждена с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и навигационной магнитной стимуляции.

Базовая терапия острой церебральной недостаточности носит симптоматический и превентивный характер и в основном определяется тяжестью основного синдрома. Перфузионно-метаболическое сопряжение составляет суть интенсивной терапии острейшего периода. Возможна ли фармакомодуляция быстрой нейропластичности? Пока эффективность терапевтических методик клинически не подтверждена.

Своевременная и адекватная реабилитация – способ поднять траекторию саногенеза и модулировать медленную нейропластичность. Слишком раннее стимулирование провоцирует дезадаптивный эффект, что и было продемонстрировано в исследовании AVERT². Если говорить о методах реабилитации как о технологии модуляции нейрорепарации, то, согласно последним метаанализам, преимущество сохраняется за магнитной стимуляцией. Ей несколько уступают фармакологические агенты, электромагнитная стимуляция и кинезитерапия.

Что касается фармакологической модуляции нейрорепарации, то особый интерес представляет

Неврология



В последнее время фокус применения препарата Церебролизин в рамках концепции мультимодальной терапии инсульта сместился в сторону фармакологического лечения в сочетании с реабилитационными мероприятиями. Эффективность такого подхода была подтверждена результатами исследований CARS и ECOMPASS

использование Церебролизина в качестве модулирующего компонента восстанавливаемого моторного процесса. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием в отношении головного мозга. В последнее время фокус применения препарата в рамках концепции мультимодальной терапии инсульта сместился в сторону фармакологического лечения в сочетании с реабилитационными мероприятиями. Эффективность такого подхода была подтверждена результатами исследований CARS⁶ и ECOMPASS⁸.

Как ранее отметил профессор Д. Мурешану, в исследовании CARS Церебролизин продемонстрировал эффективность и безопасность в качестве средства обеспечения реабилитации двигательной функции верхних конечностей.

Клиническое исследование ECOMPASS с участием 70 больных полушарным/субполушарным ишемическим инсультом показало, что комбинированное лечение (Церебролизин + реабилитационные мероприятия) в остром-подостром периоде инсульта статистически достоверно способствует восстановлению моторных функций у пациентов с тяжелыми двигательными на-

рушениями. При этом отличия по динамике улучшения относительно исходного уровня наблюдались уже к первому месяцу лечения. «Эти результаты подвигли нас на проведение собственного исследования», – сообщил профессор А.А. Белкин.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет с подтвержденным (по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга) диагнозом острого ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии (тяжесть инсульта от 5 до 24 баллов по шкале NIHSS) и гемипарезом с преимущественным поражением верхней конечности. Время от начала заболевания – не более 72 часов. Первичной конечной точкой исследования выбрана динамика оценки функции кисти по результатам теста для руки Френчай (Frenchay Arm Test) при сравнении данных на визите 5 и 0 в основной (Церебролизин в сочетании со стандартной терапией) и контрольной группе. Вторичные конечные точки включали динамику оценки функции кисти по результатам теста для руки Френчай, неврологического состояния по шкале NIHSS и шкале Рэнкина, изменения индекса Бартел, уменьшения инфаркта головного мозга по данным 3D-магнитно-резонансной томографии, топологии двигательных центров кистей в коре обоих полушарий по результатам навигационной транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга (Navigated Brain Stimulation – NBS).

В настоящее время проанализированы данные по десяти пациентам. Так, разница средних оценок по тесту Френчай на визите 5 между группами Церебролизина и плацебо составила 1 балл (нижняя граница одностороннего 95%-ного до-

верительного интервала 3,776, $p = 0,813$), превосходство не доказано. По шкале NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел – различий нет. Однако были получены различия при оценке порога моторного ответа по результатам NBS: порог ответа в группе Церебролизина статистически был ниже таковой в группе плацебо (30 против 45,5 соответственно). Были установлены различия и при оценке латентности моторного ответа по результатам NBS на визите 4: медиана латентности ответа в группе Церебролизина была статистически значимо выше таковой в группе плацебо (24 против 21,65 соответственно).

Окончательные результаты исследования, по словам профессора А.А. Белкина, будут подведены через два года.

Заключение

Церебролизин – уникальный препарат, созданный на основе нейропептидов, сходных по структуре с определенными нейрорегуляторными факторами организма человека. Нейротрофические эффекты Церебролизина лежат в основе нейропротекции и нейрогенерации. Кроме того, Церебролизин обладает плейотропным и мультимодальным действием.

Представленные экспертами результаты исследований продемонстрировали эффективность и безопасность препарата Церебролизин как в остром периоде ишемического инсульта, так и в периоде восстановления на фоне проведения реабилитационных мероприятий. Эффективная комбинация Церебролизина и реабилитационной программы способствовала значимому улучшению функциональных возможностей пациентов. *

⁸ Chang W.H., Park C.H., Kim D.Y. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke // BMC Neurol. 2016. Vol. 16. ID 31.

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ ○ ДЕМЕНЦИЯ

ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

В прошлом месяце Павел Иванович страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений

Сегодня он принимает новые важные решения

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и БА^{6,7}
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ^{2,3}

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

EVER
ПАРМА

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтерах, Австрия.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Guehkt A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C.C., Wei S.T., Tsaia S.C., Chen X.X., Cho D.Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec;27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;73(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guehkt A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J.V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERERUS\2017\09\300



2 МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

13-14/11/17, МОСКВА

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Интенсивная терапия
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация
- Экстракорпоральные методы детоксикации
- Регенеративная и персонафицированная медицина
- IT-технологии в практической медицине
- Донорство органов и тканей человека
- Школа трансплантационной координации ФМБА России
- Трансплантология

ОРГАНИЗАТОРЫ

Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского
ФГАУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Федерация анестезиологов и реаниматологов
Национальная ассоциация в области донорства
и трансплантологии

КОНТАКТЫ

Ерохина Екатерина
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 176
E-mail: 2ibmc2017@gmail.com



www.ibmc-cc2017.ru



24-25 НОЯБРЯ 2017

VI КОНГРЕСС АДАИР: ОТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ К ПЕРСОНИФИКАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ В ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ



*Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:*

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских отоларингологов,
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

принять участие в работе VI Конгресса по детской аллергологии и иммунологии

Общероссийская общественная организация
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,
117513, г. Москва, улица Островитянова 6,
тел.: (495) 225-71-04, факс: (495)225-71-07, adair@adair.ru



**СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени И.М. СЕЧЕНОВА (Сеченовский университет)

КАФЕДРА КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ имени В.А. РАХМАНОВА



XXXV Юбилейная научно-практическая конференция
с международным участием

«РАХМАНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ»

26 января 2018 г.

Цель: обмен научно-практическим опытом, знакомство с новыми передовыми достижениями в диагностике, лечении, реабилитации пациентов кожными и венерическими болезнями, повышение эффективности лечебных мероприятий, улучшение качества жизни пациентов, налаживание междисциплинарных контактов специалистов.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сопредседатель организационного комитета конференции:

заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова,
профессор Олисова Ольга Юрьевна,
тел. +7 (916) 514 51 90

Ответственный секретарь организационного комитета конференции:

профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова
Кочергин Николай Георгиевич,
тел. +7 (916) 171 69 29; e-mail: nkocha@yandex.ru

Организация мероприятия и участия в специализированной выставке

«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ»:

Профессор Снарская Елена Сергеевна,
тел. +7 (916) 809 22 04; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

МЕСТО И АДРЕС ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиничный комплекс «ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЬ» г. Москва, Б. Якиманка, д. 24
(проезд ст. м. «Октябрьская» или «Полянка»)



Подробная информация о тематических направлениях работы конференции представлена на сайтах:
<http://www.mma.ru> и <http://www.dermatology.ru>



II Всероссийская конференция
с международным участием

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: макро- и микрососудистые осложнения

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ БАЗИРУЕТСЯ
НА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОМ
ПОДХОДЕ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ
МИКРОСОСУДИСТЫХ И МАКРОСОСУДИСТЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ, НЕЙРОПАТИИ, КАРДИОПАТИИ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА:

1. Государственный регистр больных сахарным диабетом и данные о распространенности хронических (микро/макрососудистых) осложнений.
2. Диабетическая ретинопатия и другие заболевания органа зрения при сахарном диабете.
3. Диабетическая нефропатия: прогнозирование, диагностика, лечение, профилактика.
4. Дистальная и автономная нейропатия: инновации в диагностике и лечении.
5. Синдром диабетической стопы: консервативное, хирургическое лечение, клеточные технологии в лечении ран.
6. Периферические ангиопатии: современные возможности восстановления кровотока.
7. Сахарный диабет и сердечно-сосудистая система.
8. Нарушение костного метаболизма как осложнения сахарного диабета.
9. Ожирение как фактор риска множественных осложнений сахарного диабета.
10. Структурированные программы индивидуального и группового обучения больных диабетом как метод долгосрочного удержания гликемического контроля.
11. Многоцентровые рандомизированные исследования по сердечно-сосудистым исходам при сахарном диабете.
12. Обновление международных и национальных рекомендаций по лечению диабета и его осложнений.

Темы конференции представляют интерес как для эндокринологов, нефрологов, кардиологов, офтальмологов, хирургов, так и для врачей смежных специальностей - терапевтов, семейных врачей, врачей функциональной диагностики.

Формы организации работы конференции: пленарные лекции, симпозиумы, круглые столы и научно-практические школы для врачей, мастер-классы с демонстрацией сложных клинических случаев и с использованием новейших информационных технологий.

Работу конференции сопровождает выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих лекарственные средства, изделия медицинского назначения, медицинскую литературу и периодические специализированные издания.

**ДАТА
ПРОВЕДЕНИЯ:**
4-5 ноября 2017 г.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11, корпус 3
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**БУДЕМ РАДЫ ВИДЕТЬ ВАС УЧАСТНИКАМИ II ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: МАКРО- И МИКРОСОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ»!**



Ксарелто®: уверенность, основанная на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 28 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶



КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания), детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; **Дополнительно для таблеток 10 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или

спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или интритримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антипротромботические средства); – У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. **Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, кото-

рое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечения после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома. **Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016, для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015, для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 26.01.2017. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Расчеты проводились на основе базы данных IMS Health Midas: объем продаж в 4 кв. 2016 г. 6. IMS MIDAS, Database. Monthly Sales January 2017.

LRU.MKT.06.2017.0295