

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

39
2015

*неврология
и психиатрия №4*

Тема номера «Инсульт: лечение и вторичная профилактика»

Предикторы безопасности и эффективности системного тромболитика

Принципы ведения пациентов с постинсультной спастичностью

Вторичная профилактика ишемического инсульта: место нейрометаболических препаратов

Диагностика и терапия когнитивных нарушений после инсульта

Лекции для врачей

Синергичный эффект НПВП и витаминов группы В при неспецифической боли в спине

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

7–11 декабря 2015



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

25-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

9-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-
информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
expocentr.ru



реклама



Организаторы:

- Государственная дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЗАО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения в РФ

12+

Содержание

Тема номера «Инсульт: лечение и вторичная профилактика»

- Н.А. ШАМАЛОВ, М.А. КУСТОВА, А.П. ТОЛМАЧЕВ
Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте:
предикторы безопасности и эффективности 4
- В.В. ЗАХАРОВ, Д.О. ГРОМОВА
Ведение пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта 12
- А.Б. ЛОКШИНА
Дифференциальная диагностика постинсультных когнитивных нарушений 20
- В.А. ПАРФЕНОВ
Ведение больных, перенесших инсульт и имеющих спастичность 28
- Н.В. ВАХНИНА, Е.Ю. СУСЛОВА
Нейропротективные препараты в комплексной терапии сосудистых
когнитивных расстройств 36

Лекции для врачей

- М.В. ПУТИЛИНА
Нейропептидная терапия хронической ишемии мозга у пациентов
пожилого возраста 44
- О.В. ВОРОБЬЕВА
Неинвазивное лечение боли в спине: возможности НПВП в сочетании
с нейротропными витаминами 50

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, 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.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

Ye.I. SHMELYOV, 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, V.L. GOLUBEV,

A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,

N.Ye. IVANOVA, S.N. ILLARIOSHKIN,

P.R. KAMCHATNOV, S.V. KOTOV,

M.L. KUKUSHKIN, M.Yu. MARTYNOV,

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

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

V.I. 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. NEZNANOV,

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

Issue Subject 'Stroke: Therapy and Secondary Prevention'

N.A. SHAMALOV, M.A. KUSTOVA, A.P. TOLMACHEV Thrombolytic Therapy during Ischemic Stroke: Predictors of Safety and Efficacy	4
V.V. ZAKHAROV, D.O. GROMOVA Management of Patients with Ischemic Stroke during Rehabilitation Period	12
A.B. LOKSHINA Differential Diagnostics of Post-Stroke Cognitive Disorders	20
V.A. PARFENOV Management of Post-Stroke Patients with Spasticity	28
N.V. VAKHNINA, Ye.Yu. SUSLOVA Neuroprotective Drugs in a Combination Therapy of Vascular Cognitive Disorders	36
Clinical Lectures	
M.V. PUTILINA Neuropeptide Therapy of Chronic Cerebral Ischemia in Elderly Patients	44
O.V. VOROBYOVA Non-Invasive Treatment of Back Pain: Opportunities of NSAIDs Combined with Neurotropic Vitamins	50

Уважаемые читатели!



*Владимир Владимирович ЗАХАРОВ,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры нервных болезней лечебного
факультета Первого Московского
государственного медицинского
университета им. И.М. Сеченова*

Инсульт и хронические формы сосудистых заболеваний головного мозга всегда были и остаются самыми распространенными патологическими состояниями во «взрослой» неврологической клинике. Трудно переоценить социальную значимость острого нарушения мозгового кровообращения. По международной статистике инсульт является третьей после болезней сердца и онкологических заболеваний причиной смерти и лидирует среди причин, вызывающих стойкую инвалидизацию.

В настоящем выпуске журнала «Эффективная фармакотерапия» представлены статьи, в которых рассматриваются стратегические задачи по ведению пациентов, перенесших инсульт.

С первых часов возникновения неврологических симптомов при инсульте необходимо активно действовать в трех направлениях: проводить реперфузионную терапию, профилактику повторного инсульта и реабилитацию пациента с неврологическими расстройствами.

Реперфузионная терапия ишемического инсульта была разработана и апробирована на практике в конце XX – начале XXI в. В настоящее время абсолютно доказано, что использование реперфузионных методик в первые часы после развития острой церебральной ишемии достоверно уменьшает выраженность остаточной неврологической симптоматики и, следовательно, позволяет снизить риск инвалидизации. К реперфузионной терапии относятся внутривенный и внутриартериальный тромболизис, эндоваскулярная хирургия. Несмотря на имеющиеся ограничения (узкое терапевтическое окно), эти методы в настоящее время широко применяются в отечественной клинической практике.

Мероприятия по вторичной профилактике следует начинать как можно раньше – в первые же дни и даже часы после инсульта, когда риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения очень велик. Известно, что инсульт – это не самостоятельное заболевание, а осложнение других сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи в основе вторичной профилактики лежит воздействие на причину – адекватное лечение базисного сосудистого заболевания. Проводится антигипертензивная, антитромбоцитарная или антикоагулянтная и гиполипидемическая терапия. Важную роль играют немедикаментозные методы: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, оптимизация питания, рациональные физические нагрузки. По показаниям выполняется хирургическое лечение стенозирующих заболеваний сосудов.

Реабилитация пациентов, перенесших инсульт, направлена на уменьшение выраженности неврологической симптоматики, которая развилась в результате острого нарушения мозгового кровообращения. Как известно, первые 6–12 месяцев после инсульта составляют так называемый восстановительный период. В это время происходит функциональная перестройка головного мозга, образуются новые синапсы и формируются новые нейрональные сети. В результате интактные церебральные отделы частично или полностью берут на себя функцию пострадавших, а за счет сохранных неврологических функций пациент пытается компенсировать имеющийся у него дефект. В основе указанных процессов лежит феномен нейропластичности – способность нервной ткани регенерироваться, анатомически и функционально изменяться в зависимости от внешних условий. Предполагается, что активная нейрометаболическая терапия благоприятно влияет на нейропластичность и церебральные репаративные процессы и, следовательно, ускоряет темпы и повышает степень восстановления неврологических функций. Не меньшее, а, вероятно, и значительно большее значение имеют немедикаментозные методы (диета, физическая и когнитивная нейрореабилитация).

Таким образом, в текущем номере представлена точка зрения ведущих отечественных специалистов по вопросам показаний и противопоказаний, методологии применения и перспективах реперфузионной терапии. Рассматриваются вопросы вторичной профилактики инсульта. Особое внимание уделено реабилитации двигательных и когнитивных нарушений – самых частых и тяжелых последствий перенесенного инсульта. *



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности

Н.А. Шамалов, М.А. Кустова, А.П. Толмачев

Адрес для переписки: Николай Анатольевич Шамалов, shamalovn@gmail.com

Системная тромболитическая терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена алтеплазой в настоящее время является наиболее оптимальным методом реперфузии при ишемическом инсульте. В статье рассмотрены основные предикторы эффективности и безопасности данного метода терапии, а также возможности его использования у пациентов с вертебрально-базиллярным инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, системная тромболитическая терапия, алтеплаза, факторы безопасности и эффективности

Введение

Ишемический инсульт является медико-социальной проблемой вследствие широкой распространенности и тяжести последствий (высокая частота смертности и инвалидизации). Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA) алтеплазы – наиболее эффективный и безопасный метод реперфузии при ишемическом инсульте в первые 4,5 часа от начала развития ишемического инсульта [1, 2]. Процедура ТЛТ стала возможной благодаря внедрению в кли-

ническую практику компьютерной томографии, позволяющей диагностировать характер инсульта [3]. Необходимо отметить, что отдельные сообщения о введении пациентам таких фибринолитиков, как стрептокиназа и урокиназа, только на основании клинической картины ишемического инсульта отмечались и ранее [4, 5]. Однако исследования (MAST-I, MAST-E, AST), в которых для проведения тромболиза использовалась стрептокиназа, были остановлены досрочно вследствие высокой частоты развития симптомных геморрагических трансформаций [6–8].

Алтеплаза: исследование фармакокинетики, безопасности и эффективности

Алтеплаза быстро выводится из циркулирующей плазмы: скорость процесса – 380–570 мл/мин [9]. Фармакокинетика алтеплазы изучена у здоровых добровольцев, а также у пациентов с инфарктом миокарда [10]. Показано, что начальный период полувыведения составляет менее пяти минут (аналогично естественному активатору плазминогена). В ходе двух открытых дозопроисковых исследований безопасности препарата установлена оптимальная доза препарата для лечения ишемического инсульта [11, 12].

Исследование NINDS стало первым многоцентровым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, доказавшим безопасность и эффективность системной ТЛТ с использованием rt-PA в первые три часа от начала развития заболевания [13]. В следующих рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS I и II [14, 15] оценивалась безопасность и эффективность применения разных доз rt-PA (ECASS I – 1,1 мг/кг, ECASS II – 0,9 мг/кг)



в первые шесть часов от начала развития инсульта. Результаты исследований ECASS I и II, касающиеся безопасности препарата, были сопоставимы с результатами исследования NINDS. В отношении эффективности достоверных различий между основной группой и группой плацебо не выявлено.

В двух частях исследования ATLANTIS (A и B) оценивались безопасность и эффективность применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в период до пяти часов от начала развития заболевания. Существенного положительного эффекта rt-PA по сравнению с плацебо не отмечено [16].

В исследовании ECASS III [17] продемонстрированы безопасность и эффективность системного тромболизиса в первые 4,5 часа после появления симптомов. Результаты работы послужили поводом к пересмотру европейских и американских рекомендаций по лечению ишемического инсульта. Было предложено увеличить терапевтическое окно для проведения системной ТЛТ до 4,5 часов [1, 2]. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкции к препарату алтеплазы были внесены 25 мая 2011 г.

В наиболее крупном исследовании IST III [18] оценивались безопасность и эффективность системной ТЛТ rt-PA при ишемическом инсульте в первые шесть часов от его начала. Результаты работы признаны нейтральными, поскольку не была достигнута первичная конечная точка – преобладание лиц с хорошим восстановлением нарушенных функций по Оксфордской шкале в группе ТЛТ.

Таким образом, в настоящее время положительная доказательная база в отношении алтеплазы получена только в двух крупных исследованиях – NINDS и ECASS III.

Факторы, влияющие на эффективность и безопасность ТЛТ

Возможными вариантами течения инсульта и его исходов при проведении реперфузионной

терапии являются регресс неврологического дефицита при успешности реканализации и реперфузии, отсутствие каких-либо изменений (вследствие отсутствия реканализации и/или развития необратимого повреждения вещества мозга в очаге поражения), а также клиническое ухудшение. Последнее проявляется развитием осложнений, прежде всего геморрагических, реоклюзии или рэмболии или нарастанием отека головного мозга в случае незначительного эффекта ТЛТ.

На безопасность и клиническую эффективность (или отсутствие таковой) реперфузионной терапии при ишемическом инсульте влияют:

- ✓ время начала проведения терапии;
- ✓ наличие и размер области мозга с потенциально обратимыми изменениями;
- ✓ особенности системной и локальной гемодинамики;
- ✓ факторы гемостаза;
- ✓ чувствительность вещества головного мозга к ишемии;
- ✓ степень повреждения гематоэнцефалического барьера.

Зависимость эффективности и безопасности фибринолитической терапии от времени ее начала была продемонстрирована в ряде крупных исследований. Объединенный анализ результатов исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS (n = 2775) показал, что отношение шансов (ОШ) благоприятного исхода заболевания при начале тромболизиса в первые 90 минут инсульта составило 2,81 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,75–4,5), от 90 до 180 минут – 1,55 (95% ДИ 1,12–2,15). При начале ТЛТ в период от 181 до 270 минут ОШ благоприятного исхода равнялось уже 1,40 (95% ДИ 1,05–1,85), через 271–360 минут – 1,15 (95% ДИ 0,90–1,47) [19]. Таким образом, время – это наиболее важное условие эффективности ТЛТ [20]. Именно поэтому во всех рекомендациях по лечению пациентов с инсультом подчеркивается

необходимость сокращения всех задержек с началом терапии [1, 2]. Помимо временного фактора при проведении ТЛТ важно учитывать и возраст пациентов. Согласно инструкции по применению препарата алтеплазы и рекомендациям Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation) больным моложе 18 лет проводить ТЛТ не следует, а пациентам старше 80 лет – с особой осторожностью [1].

Если мировой опыт применения rt-PA у детей и подростков с ишемическим инсультом ограничен (насчитывается несколько случаев) [21], то тромболизис у пациентов старшей возрастной группы (от 80 лет) является рутинной практикой как в США, так и в ряде стран Европы [22, 23]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что проведение ТЛТ у лиц старше 80 лет не ассоциировано с увеличением осложнений, например геморрагической трансформацией очага поражения головного мозга, и, следовательно, не приводит к увеличению смертности [22]. Необходимо отметить, что в данной возрастной группе наблюдаются более высокие показатели летальности и инвалидизации, чем среди пациентов до 80 лет, поскольку возраст является независимым фактором увеличения риска смерти в результате инсульта [24].

Ф. Матеен и соавт. проанализировали данные канадского регистра ТЛТ в отношении пациентов от 80 до 89 лет и от 90 до 99 лет [23]. Обе возрастные группы характеризовались преобладанием лиц женского пола (61% в группе 80–89-летних и 77% в группе 90–99-летних) и исходно тяжелым инсультом (более 15 баллов по шкале тяжести инсульта, разработанной Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale), у 52 и 58% соответственно). В обеих группах отмечалась аналогичная частота симптомной геморрагической трансформации

Неврология



(4 и 7% соответственно), трехмесячной летальности (33 и 52% соответственно) и хорошая степень восстановления нарушенных неврологических функций (26 и 30% соответственно). Таким образом, проведение тромболитической терапии у пациентов как в возрасте от 80 до 89 лет, так и от 90 до 99 лет одинаково безопасно и эффективно.

Несмотря на полученные данные о безопасности ТЛТ у лиц старше 80 лет, в Кокрейновском систематическом обзоре (26 рандомизированных контролируемых исследований, 7152 пациента с инсультом) отмечался недостаток убедительных данных, позволяющих поднять верхнюю возрастную границу при выполнении фибринолитической терапии [25]. Причина – небольшое количество пациентов старше 80 лет (приблизительно 1%), включенных в метаанализ.

Ряд исследований был посвящен безопасности и эффективности ТЛТ у пациентов с инсультом молодого возраста (до 45 лет) [26, 27]. Их результаты представляют особый интерес вследствие иного соотношения факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в указанной возрастной группе.

Подгрупповой анализ данных регистра SITS-MOST показал, что у больных молодого возраста после проведенной ТЛТ наблюдается более благоприятный исход заболевания с низкой частотой симптомной геморрагической трансформации [26]. В исследовании J. Putaala и соавт. также продемонстрирована лучшая степень восстановления нарушенных неврологических функций у лиц до 45 лет (40 против 22% в группе больных старше 45 лет). При этом частота случаев геморрагической трансформации между группами значимо не различалась [27]. Следовательно, ТЛТ эффективна и безопасна во всех возрастных группах. Однако чем старше больные, тем выше количество функционально неблагоприятных исходов и смертей.

Геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте относится к серьезным осложнениям, особенно при проведении ТЛТ. М. Pessin и соавт., основываясь на данных компьютерной томографии, предложили ввести различия между геморрагическим инфарктом и паренхиматозными гематомами [28].

Исследования с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволили установить, что геморрагическая трансформация по типу петехиальных кровоизлияний происходит у 15–45% пациентов [29], а с образованием симптомной паренхиматозной гематомы – у 5% [30].

В исследованиях NINDS были четко сформулированы различия между типами геморрагической трансформации. Геморрагический инфаркт – участок гиподенсивности с гиперденсивными точечными включениями с нечеткими контурами в пределах зоны ишемии. Паренхиматозные гематомы – типичные гомогенные гиперденсивные образования с четкими контурами с масс-эффектом или без него [31].

Исследовательская группа ECASS внесла свои поправки в классификацию геморрагической трансформации. Было предложено различать геморрагический инфаркт первого и второго типа, а также паренхиматозные гематомы первого и второго типа [32]. Геморрагический инфаркт определен как петехиальное пропитывание зоны ишемического повреждения без объемного эффекта. При первом типе наблюдаются небольшие петехии в зоне ишемии, втором – сливающиеся петехиальные кровоизлияния. Паренхиматозные гематомы определены как кровоизлияния с масс-эффектом. При первом типе гематомы составляют < 30% объема ишемии с незначительным масс-эффектом, втором – > 30% объема

ишемии со значительным масс-эффектом. В отдельную группу выделены геморрагии, удаленные от очага ишемического повреждения (мультифокальные или единичные). В исследовании NINDS данное осложнение наблюдалось у 1,3% пациентов. В исследованиях ECASS I и II – у 23 (3,7%) из 620 и у 16 (2,0%) из 800 пациентов соответственно. Любые факторы, приводящие к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, могут стать причиной геморрагической трансформации при ТЛТ. Т. Neumann-Haefelin и соавт. оценивали влияние степени выраженности лейкоареоза на развитие геморрагической трансформации у пациентов с ишемическим инсультом при проведении ТЛТ [33]. Симптомные внутричерепные кровоизлияния значительно чаще отмечались у пациентов с лейкоареозом – 2 или 3 балла по шкале Фазекаса (Fazekas) имели 12 (10,5%) из 114 пациентов, чем у пациентов с незначительным лейкоареозом – у 13 (3,8%) из 335 (ОШ 2,9 (95% ДИ 1,29–6,59), $p = 0,015$). Логистический регрессионный анализ показал, что лейкоареоз – независимый прогностический фактор развития системной геморрагической трансформации в результате ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом.

Признаки ранней ишемии на компьютерной томограмме головного мозга (гиподенсивные изменения вещества мозга, утрата контраста между серым и белым веществом в области конвекситальной коры, признаки набухания вещества головного мозга – сглаженность борозд и компрессия желудочков мозга) также ассоциировались с повышением риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний при ТЛТ [34, 35].

Объем гиподенсивных изменений вещества головного мозга – главный фактор риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний. Для его оцен-



ки рекомендуется использовать шкалу оценки ранних признаков компьютерной томографии ишемии головного мозга (Alberta Stroke Program Early CT Score – ASPECTS) [36]. Установлено, что низкий балл по ASPECTS (< 7) ассоциировался с повышением риска развития симптомных внутрисердечных кровоизлияний [37].

Особенности проведения ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярной системе

Проведение ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярной системе имеет свои отличия вследствие особенностей структуры ствола и мозжечка, а также их кровоснабжения [38–40]. Несмотря на большое количество описанных случаев реперфузионной терапии при поражении сосудов вертебрально-базиллярной системы, преимущественно основной артерии, не проведено ни одного крупного рандомизированного исследования по оценке безопасности и эффективности данной терапии в зависимости от пораженного бассейна.

В настоящее время остается открытым вопрос и о тактике проведения реперфузионной терапии при поражении основной артерии (системный тромболизис или эндоваскулярные вмешательства). К наиболее крупным проспективным исследованиям, в которых сравнивались различные схемы реперфузии при поражении основной артерии, относится BASICS [41]. В исследовании оценивались три варианта терапии в различных комбинациях: антитромбоцитарная и антикоагулянтная, системная и внутриартериальная, тромбоэмболэктомия и стентирование. Количество участников – 592. В отношении 402 (67%) пациентов зафиксирован плохой исход: 4–5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale) или смерть. У пациентов с симптоматикой легкой

и средней тяжести в случае терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами риск неблагоприятного исхода был сопоставим с таковым у пациентов, получавших системную ТЛТ и внутриартериальную терапию. В то время как у пациентов с тяжелым инсультом риск неблагоприятного исхода был ниже при применении реперфузионной терапии, чем при приеме антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. При этом достоверных различий в исходах между разными вариантами реперфузионной терапии не получено.

Поскольку значимых различий в исходах при проведении системной и селективной ТЛТ у пациентов с окклюзией основной артерии зафиксировано не было, актуальным остается вопрос о целесообразности увеличения времени от начала инсульта до проведения терапии.

Наиболее оптимальным вариантом в данном случае представляется комбинированная реперфузионная терапия. Такой подход позволил бы начать лечение в более короткий промежуток времени и использовать преимущества обоих методов реперфузии. Внутриартериальный тромболизис как наиболее быстрый и технически простой метод может быть проведен на первом этапе терапии в клиниках, не имеющих рентгенхирургической службы, с последующей транспортировкой больного в специализированный центр для эндоваскулярного вмешательства в случае отсутствия эффекта от первого внутривенного введения тромболитика.

Учитывая наличие работ, демонстрирующих возможность реализации и безопасность подобной схемы (drip, ship, retrieve) у пациентов с ишемическим инсультом [39, 42], и возможность проведения реперфузионной терапии у пациентов с вертебрально-базиллярным инсультом в более широком терапевтическом окне, подобная много-

этапная терапия могла бы стать предпочтительной для пациентов с такой патологией.

Т. Pfefferkorn и соавт. проанализировали различные схемы транспортировки пациентов для реперфузионной терапии при окклюзии основной артерии [43, 44]. Одна схема предполагала транспортировку из первичного инсультного центра в специализированный с целью дальнейшего проведения селективной ТЛТ. Вторая – в специализированный центр после системной ТЛТ препаратом rt-PA в дозе 0,9 мг /кг. В специализированном центре после выполнения экстренной компьютерной томографии – ангиографии в случае сохранения окклюзии основной артерии производилась механическая тромбоэмболэктомия аппаратами MERCI Retriever, AngioJet и Penumbra. В группе внутриартериального тромболизиса частота реканализации основной артерии составила 92% (24 из 26), в группе внутривенной ТЛТ и механической тромбоэмболэктомии – 85% (22 из 26). При этом в 38% случаев реканализация достигалась после внутривенного введения rt-PA, проведения механической тромбоэмболэктомии в дальнейшем не требовалось. А в случае неэффективной системной ТЛТ основная артерия была реканализована методами механической тромбоэмболэктомии. Эффективность разных аппаратов для механической тромбоэмболэктомии при окклюзии основной артерии не различалась. Важно подчеркнуть, что получены достоверные различия между группами по функциональному исходу к третьему месяцу от начала заболевания: 4,7 балла по модифицированной шкале Рэнкина в группе внутриартериальной ТЛТ и 3,4 балла при применении системной ТЛТ с последующей механической тромбоэмболэктомией. Комбинация внутривенного тромболизиса и тромбоэмболэктомии в небольших исследова-

Неврология



ниях показала себя как наиболее перспективная схема реперфузионной терапии при окклюзии основной артерии. Возможно, применение в схеме «внутривенный тромболитизис – тромбоэмболэктомия» фибринолитиков третьего поколения (рекомбинантной проурокиназы, тенектеплазы) с большим периодом полувыведения позволит упрос-

тить первый этап реперфузионной терапии до однократного болюсного введения препарата без необходимости дальнейшей инфузии, что сократит время до начала интервенционного пособия.

Заключение

Проведение ТЛТ с учетом клинико-патогенетических особен-

ностей заболевания, локализации очага поражения, данных дополнительных методов исследования (прежде всего нейровизуализации), выявления предикторов геморрагических осложнений будет способствовать более высокой безопасности и эффективности данного метода лечения при ишемическом инсульте. *

Литература

1. European Stroke Organisation // www.eso-stroke.org.
2. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2013. Vol. 44. № 3. P. 870–947.
3. Del Zoppo G.J., Zeumer H., Harker L.A. Thrombolytic therapy in stroke: possibilities and hazards // *Stroke*. 1986. Vol. 17. № 4. P. 595–607.
4. Solis O.J., Roberson G.R., Taveras J.M. et al. Cerebral angiography in acute cerebral infarction // *Rev. Interam. Radiol.* 1977. Vol. 2. № 1. P. 19–25.
5. Matsuo O., Kosugi T., Mihara H. et al. Retrospective study on the efficacy of using urokinase therapy // *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 1979. Vol. 42. № 4. P. 684–688.
6. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group // *Lancet*. 1995. Vol. 346. № 8989. P. 1509–1514.
7. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 3. P. 145–150.
8. Yasaka M., O'Keefe G.J., Chambers B.R. et al. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. Australian Streptokinase Trial Study Group // *Neurology*. 1998. Vol. 50. № 3. P. 626–632.
9. Seifried E., Tanswell P., Ellbrück D. et al. Pharmacokinetics and haemostatic status during consecutive infusions of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction // *Thromb. Haemostas.* 1989. Vol. 61. № 3. P. 497–501.
10. Tanswell P., Tebbe U., Neuhaus K.L. et al. Pharmacokinetics and fibrin specificity of alteplase during accelerated infusions in acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. Vol. 19. № 5. P. 1071–1075.
11. Brott T.G., Haley E.C. Jr., Levy D.E. et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes // *Stroke*. 1992. Vol. 23. № 5. P. 632–640.
12. Haley E.C. Jr., Levy D.E., Brott T.G. et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91–180 minutes from onset // *Stroke*. 1992. Vol. 23. № 5. P. 641–645.
13. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 24. P. 1581–1587.
14. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) // *JAMA*. 1995. Vol. 274. № 13. P. 1017–1025.
15. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9136. P. 1245–1251.
16. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke // *JAMA*. 1999. Vol. 282. № 21. P. 2019–2026.
17. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 13. P. 1317–1329.
18. IST-3 collaborative group, Sandercock P., Wardlaw J.M. et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9834. P. 2352–2363.
19. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials // *Lancet*. 2004. Vol. 363. № 9411. P. 768–774.
20. Bray B.D., Campbell J., Cloud G.C. et al. Bigger, faster? Associations between hospital thrombolysis volume and speed of thrombolysis administration in acute ischemic stroke // *Stroke*. 2013. Vol. 44. № 11. P. 3129–3135.
21. Carlson M.D., Leber S., Deveikis J., Silverstein F.S. Successful use of rt-PA in pediatric stroke // *Neurology*. 2001. Vol. 57. № 1. P. 157–158.
22. Engelter S.T., Bonati L.H., Lyrer P.A. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age: a systematic review across cohort studies // *Age Ageing*. 2006. Vol. 35. № 6. P. 572–580.
23. Mateen F.J., Buchan A.M., Hill M.D. Outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in octogena-

Неврология

Акtilизе®

алтеплаза

«... для пациентов, прошедших курс лечения препаратом Акtilизе®, ~ на 30% повышается вероятность полного восстановления физической активности или сохраняются лишь минимальные нарушения в течение трех месяцев после перенесенного инсульта...»¹

Препарат Акtilизе® рекомендуется в качестве терапии первой линии при остром ишемическом инсульте в период до 4,5 часов после начала проявления симптомов²

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.

Он перенес инсульт... но вовремя получил Акtilизе®



Применение препарата Акtilизе® у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Приказ от 21.03.05 №592-Пр/05.

Реклама
RU/ACT_5-151000 от 18.02.2015

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акtilизе® (ACTILYSE®)

Регистрационный номер: П N014214/01. МНН: алтеплаза. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. Состав: 1 флакон содержит 50 мг алтеплазы.

Показания: тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ); тромболитическая терапия массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сопровождающейся нестабильной гемодинамикой; тромболитическая терапия ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде. Противопоказания: препарат АКТИЛИЗЕ не должен применяться у пациентов с известной гиперчувствительностью к активному веществу (алтеплазе), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу. Препарат АКТИЛИЗЕ не следует применять в тех случаях, когда имеется повышенный риск развития кровотечений: обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев; геморрагический диатез; одновременное эффективное лечение с пероральными антикоагулянтами, например варфарин (МНО>1,3); заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге); внутричерепное (в том числе субаракноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе; подозрение на наличие геморрагического инсульта; тяжелая неконтролируемая АГ; обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 10 дней (включая любую травму, полученную на фоне развивающегося инфаркта миокарда), недавняя черепно-мозговая травма, длительная или травматическая сердечно-легочная реанимация (>2 мин), роды в течение 10 предыдущих дней; недавно произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены); тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит; бактериальный эндокардит, перикардит; острый панкреатит; подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних трех месяцев; артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен; с повышенным риском развития кровотечения; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы: АКТИЛИЗЕ следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов: 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. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: 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 артериальное давление (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. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Акtilизе®: монография о препарате. Лечение острого ишемического инсульта. М.: 2005.
2. Инструкция по применению препарата Акtilизе®.

ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**



- rians versus nonagenarians // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 8. P. 1833–1835.
24. Khaw K.T., Barrett-Connor E., Suarez L., Criqui M.H. Predictors of stroke-associated mortality in the elderly // *Stroke*. 1984. Vol. 15. № 2. P. 244–248.
 25. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., del Zoppo G.J. Thrombolysis for acute ischemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 4. CD000213.
 26. Anzini A., Niaz A., Durastanti L. et al. Thrombolysis in young patients: the SITS-MOST data // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 25. Suppl. 2. P. 3.
 27. Putaala J., Metso T.M., Metso A.J. et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke // *Stroke*. 2009. Vol. 40. № 6. P. 2085–2091.
 28. Pessin M.S., del Zoppo G.J., Estol C. Thrombolytic agents in the treatment of stroke // *Clin. Neuropharmacol.* 1990. Vol. 13. № 4. P. 271–289.
 29. Okada Y., Yamaguchi T., Minematsu K. et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism // *Stroke*. 1989. Vol. 20. № 5. P. 598–603.
 30. Lodder J., Krijne-Kubat B., Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death // *Stroke*. 1986. Vol. 17. № 4. P. 626–629.
 31. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial // *Stroke*. 1997. Vol. 28. № 11. P. 2119–2125.
 32. Fiorelly M., Bastianello S., von Kummer R. et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort // *Stroke*. 1999. Vol. 30. № 11. P. 2280–2284.
 33. Neumann-Haefelin T., Hoelig S., Berkefeld J. et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 10. P. 2463–2466.
 34. Dubey N., Bakshi R., Wasay M., Dmochowski J. Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke // *J. Neuroimaging*. 2001. Vol. 11. № 2. P. 184–188.
 35. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group // *Stroke*. 1997. Vol. 28. № 11. P. 2109–2118.
 36. Barber P.A., Demchuk A.M., Zhang J., Buchan A.M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score // *Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9216. P. 1670–1674.
 37. Dzialowski I., Hill M.D., Coutts S.B. et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 4. P. 973–978.
 38. Lindsberg P.J., Häppölä O., Kallela M. et al. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment // *Neurology*. 2006. Vol. 67. № 2. P. 334–336.
 39. Martin-Schild S., Morales M.M., Khaja A.M. et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? // *J. Emerg. Med.* 2011. Vol. 41. № 2. P. 135–141.
 40. Mayer T.E., Hamann G.F., Brueckmann H.J. Treatment of basilar artery embolism with a mechanical extraction device: necessity of flow reversal // *Stroke*. 2002. Vol. 33. № 9. P. 2232–2235.
 41. Schonewille W.J., Wijman C.A., Michel P. et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. № 8. P. 724–730.
 42. Silverman I.E., Beland D.K., Chhabra J., McCullough L.D. The «drip-and-ship» approach: starting IV t-PA for acute ischemic stroke at outside hospitals prior to transfer to a regional stroke center // *Conn. Med.* 2005. Vol. 69. № 10. P. 613–620.
 43. Pfefferkorn T., Mayer T.E., Opherck C. et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: preliminary experience in 16 patients // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 5. P. 1496–1500.
 44. Pfefferkorn T., Holtmannspötter M., Schmidt C. et al. Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion // *Stroke*. Vol. 41. № 4. P. 722–726.

Thrombolytic Therapy during Ischemic Stroke: Predictors of Safety and Efficacy

N.A. Shamalov, M.A. Kustova, A.P. Tolmachev
Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Nikolay Anatolyevich Shamalov, shamalovn@gmail.com

Currently, systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator alteplase is the most optimal reperfusion method during ischemic stroke. In the current paper we discuss predictors of efficacy and safety for this therapeutic method as well as its opportunities for use in patients with vertebrobasilar stroke.

Key words: *ischemic stroke, systemic thrombolytic therapy, alteplase, factors of safety and efficacy*



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Научный центр неврологии



Уважаемые коллеги!

Федеральное агентство научных организаций
Научный центр неврологии
при поддержке Международной ассоциации организаций
в области неврологии и нейронаук
приглашают Вас принять участие в

III Национальном конгрессе



Неотложные состояния в неврологии

3 - 4 декабря 2015 года

Здание Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

Основные направления научной программы:

Нейромониторинг

Коматозные состояния

Кровоизлияния в мозг. Инфаркты мозга. Субарахноидальные кровоизлияния

Нейропротекция

Церебральный венозный тромбоз

Эпилептический статус

Нервно-мышечные заболевания

Менингиты. Энцефалиты

Черепно-мозговая травма

Неотложные состояния в детской неврологии

Неотложная кардионеврология

В конгрессе принимают участие ведущие научные и клинические центры России.
Программа конгресса включает пленарные и научные сессии, симпозиумы и мастер-классы.

В рамках конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, приборов для функциональной и лабораторной диагностики и другого медицинского оборудования.

Подробная информация, правила оформления, срок подачи тезисов и условия участия в работе конгресса размещены на сайте www.neurology.ru

Технический организатор:
ООО «ДИАЛОГ»
Тел.: 8 (915) 264-65-20
e-mail: tv_press@inbox.ru
www.expodialog.ru

Информационная поддержка:

**Анналы
НЕВРОЛОГИИ**

ИНТЕРФОРУММЕДИКА

МЕДФОРУМ



Оргкомитет конгресса:
Екатерина Молькова
Дарья Тышкевич
Тел.: 8 (499) 740-80-79
e-mail: nko@neurology.ru
www.neurology.ru



Ведение пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта

В.В. Захаров, Д.О. Громова

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

Рассматриваются принципы вторичной профилактики ишемического инсульта, которая включает изменение образа жизни, терапевтическую коррекцию сосудистых факторов риска (прием антигипертензивных и антитромботических средств, статинов) и в некоторых случаях хирургическое вмешательство. Подчеркивается необходимость как можно более раннего начала профилактических мероприятий. В зависимости от вида и тяжести имеющихся неврологических нарушений отмечается целесообразность индивидуального подбора различных реабилитационных программ и их сочетания с различными лекарственными средствами (для лечения депрессии, когнитивных нарушений, тазовых нарушений, спастичности). На примере препарата Актовегин анализируются возможности нейрометаболической терапии в восстановительном периоде и вторичной профилактике ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вторичная профилактика, реабилитация, нейрометаболическая терапия

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из важнейших медико-социальных проблем. Заболеваемость инсультом составляет 2,5–3 случая на 1000 населения в год, а постинсульт-

ная инвалидизация занимает одно из первых мест среди всех причин инвалидности – 3,2 на 10 000 населения [1]. По данным национального регистра, 31% пациентов после инсульта нуждаются в постоянном уходе, а 20% не могут самостоятельно ходить.

На прежнюю работу способны вернуться около 20% выживших больных. При этом риск повторного ОНМК после первого инсульта составляет 26 и 39% в течение последующих пяти и десяти лет соответственно [1–3].

Тактика ведения больных, перенесших ишемический инсульт, в значительной степени определяется особенностями неврологических (двигательных, сенсорных, когнитивных и эмоциональных) нарушений. В зависимости от тяжести имеющихся расстройств некоторым пациентам достаточно диспансерно наблюдаться в поликлинике по месту жительства и соблюдать рекомендации по вторичной профилактике ишемического инсульта, другим больным необходимо проходить реабилитацию на дому, в поликлинике или специализированных центрах. Наиболее активное восстановление двигательных функций происходит в первые три месяца после инсульта, именно поэтому в этот период реабилитационные мероприятия приобретают особое значение (рисунк) [4–6].



Основные принципы реабилитации

Реабилитация включает комплекс мероприятий, направленных на восстановление нарушенных функций. В основе механизмов компенсации нарушенной функции лежит феномен нейропластичности. Под нейропластичностью, по определению Всемирной организации здравоохранения, понимается способность клеток нервной системы регенерироваться, анатомически и функционально изменяться [7, 8]. Реабилитационные программы должны разрабатываться индивидуально для каждого пациента с учетом неврологических расстройств. Последние зависят от локализации и особенностей перенесенного инсульта.

Эффективность восстановительного лечения определяется временем начала реабилитационных мероприятий, их адекватностью, систематичностью и длительностью. Необходим комплексный и междисциплинарный подход, активное включение в процесс реабилитации как самого больного, так и его родственников. Важнейшими факторами, влияющими на результативность реабилитационных мероприятий, являются объем и локализация очага поражения по отношению к функционально значимым церебральным зонам [4–6, 9, 10].

К наиболее частым инвалидизирующим последствиям инсульта относятся двигательные нарушения в виде центральных парезов различной степени выраженности. При наличии двигательных расстройств большое значение имеет ранняя активизация больного. Она позволяет избежать многих осложнений обездвиженности, таких как тромбозы, пролежни, гипостатическая пневмония. Двигательная реабилитация в раннем восстановительном периоде влияет на дальнейшую активизацию больных, позволяет уменьшить спастичность, улучшить функции ходьбы, тренировать устойчивость, повысить толерантность к физическим нагрузкам, овладеть



Рисунок. Стадии постинсультного периода

различными бытовыми навыками. Двигательная реабилитация включает кинезиотерапию, лечебную гимнастику, по возможности ежедневные прогулки. При необходимости используются вспомогательные средства (ходунки, трость, инвалидная коляска и др.) [4–6, 11]. В настоящее время активно задействуются новые технологии: биологическая обратная связь с использованием электромиографии, столы-вертикализаторы, тренажеры ходьбы, реабилитационные комплексы для восстановления двигательных функций верхних конечностей [4]. Важным направлением нейрореабилитации является коррекция спастичности, которая развивается более чем у половины пациентов, перенесших инсульт и имеющих двигательные нарушения. Кроме того, используются лечебная гимнастика, избирательный массаж, лечение положением, нервно-мышечная электростимуляция, физиотерапевтические методы, направленные на профилактику образования контрактур. При генерализованной спастичности назначают миорелаксанты (тизанидин, толперизон, баклофен), при локальной – препараты ботулинического токсина.

В постинсультном периоде также часто развиваются различные трофические нарушения: артро-

патии суставов паретичных конечностей, пролежни, мышечная атрофия. Артропатии могут стать причиной образования контрактур. В результате значительного ограничения объема активных и пассивных движений из-за болезненности в области суставов замедляется восстановление двигательных функций. Для лечения артропатий можно применять теплотечение, вакуумный или турбулентный массаж, лечебную гимнастику.

Необходимо помнить еще об одном частом осложнении острого и раннего восстановительного периодов инсульта – падениях с переломами костей. Медперсонал и родственники должны тщательно наблюдать за пациентами, у которых высок риск падения, не следует назначать таким больным препараты, вызывающие сонливость, снижение концентрации внимания, слабость в паретичной ноге [4–6]. Не менее значимы и распространены постинсультные речевые нарушения, которые разделяют на афазии и дизартрию. Особое значение в терапии речевых расстройств имеют занятия с логопедом-афазиологом. Эффект от этих занятий в большей степени проявляется в ранние сроки после ишемического инсульта, поэтому занятия по восстановлению речи

Неврология



Экспериментальные исследования показывают, что Актовегин не только помогает нейронам пережить период критической ишемии, но и сокращает отрицательное действие постишемической рециркуляции, способствуя ликвидации отсроченного энергетического дефицита в церебральной коре и гиппокампе взрослых крыс

следует начинать уже в первые три недели. На амбулаторном этапе реабилитации занятия проводятся два-три раза в неделю по 45–60 минут. Помимо индивидуальных занятий также весьма эффективны групповые занятия, улучшающие коммуникативную функцию речи [12, 13].

У значительного числа пациентов, перенесших инсульт, выявляются когнитивные нарушения, а у 6–32% пациентов они достигают степени деменции. Для оценки когнитивных функций проводится нейропсихологическое исследование. Когнитивные нарушения могут быть вызваны не только перенесенным ишемическим инсультом, но и предшествующим ОНМК с клиникой инсульта или по типу «немного» инфаркта/кровоизлияния. Доинсультное асимптомное или малосимптомное поражение головного мозга может быть также связано с диффузными изменениями белого вещества головного мозга в результате хронической недостаточности мозгового кровообращения и (или) сопутствующим нейродегенеративным заболеванием, чаще всего болезнью Альцгеймера [14]. Необходимость своевременной диагностики когнитивных нарушений обусловлена тем, что когнитивные нарушения могут значительно снижать эффективность реабилитации, качество и продолжительность жизни пациента, а также отрицательно влиять на

приверженность пациента терапии. Пациентам с легкими и умеренными когнитивными нарушениями для улучшения памяти и других когнитивных функций рекомендуется выполнять систематические упражнения по тренировке памяти и внимания (когнитивный тренинг), принимать нейрометаболические и вазотропные препараты. При выраженных когнитивных нарушениях, достигающих степени деменции, применяются ингибиторы церебральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов к глутамату мемантин.

Примерно у 30–40% пациентов в постинсультном периоде развивается депрессия, которая также признана фактором риска повторных инсультов, инфаркта миокарда и ассоциирована с увеличением смертности в течение первых десяти лет после инсульта. Наличие депрессии в первые полгода после сосудистой катастрофы является фактором риска возникновения в дальнейшем когнитивных нарушений и деменции [15]. Как и постинсультные когнитивные нарушения, постинсультная депрессия снижает эффективность проводимых реабилитационных мероприятий. Показано, что эмоциональные нарушения наиболее часто развиваются в раннем восстановительном периоде инсульта. Для диагностики депрессии у пациентов, перенесших ишемический инсульт, можно использовать шкалу депрессии Бека, шкалу депрессии Гамильтона, шкалу самооценки депрессии Уэйкфилда и др. Лечение постинсультной депрессии включает индивидуальный подбор антидепрессантов (трициклических, тетрациклических, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) и когнитивную психотерапию [15, 16].

К серьезным последствиям инсульта относится хронический болевой синдром, который только в части случаев носит неврогенный характер и непосредственно

связан с поражением центральной нервной системы. В большинстве случаев постинсультная боль обусловлена скелетно-мышечной дисфункцией вследствие недостаточной физической активности и изменения двигательного стереотипа. Немалый вклад в формирование постинсультного болевого синдрома также вносят спастичность и эмоциональные нарушения, о чем уже говорилось выше.

Одним из наиболее опасных осложнений инсульта является дисфагия. Наличие дисфагии может привести к развитию аспирационной пневмонии, а также вызвать нарушения нормального потребления жидкости и пищи. Ранние реабилитационные мероприятия (установка назогастрального зонда, специальные упражнения, внутриглоточная стимуляция) позволяют избежать указанных последствий [4].

Вторичная профилактика ишемического инсульта

Профилактика повторного инсульта играет важную роль для пациентов, перенесших ОНМК. Как известно, максимальный риск повторного ишемического инсульта отмечается в первые дни после ОНМК, поэтому начинать профилактические мероприятия нужно как можно раньше. Профилактика повторного ишемического инсульта включает в себя модификацию образа жизни, применение лекарственных препаратов и при необходимости использование хирургических методов лечения [17, 18].

Рекомендуется отказаться от курения или сократить число выкуриваемых сигарет, что позволяет достоверно снизить риск повторного ишемического инсульта (медленно, в течение двух–четырёх лет) и инфаркта миокарда [19]. Прекращение приема алкоголя или значительное уменьшение его количества также уменьшает риск повторных ОНМК.

После ишемического инсульта пациентам важно наращивать физическую активность, в том числе



систематически получать аэробную нагрузку (по 30–40 минут три-четыре раза в неделю), что способствует улучшению состояния сердечно-сосудистой системы [17, 18]. При наличии неврологического дефекта, затрудняющего ходьбу, пациенту следует регулярно выполнять комплекс физических упражнений под наблюдением специалиста по лечебной физкультуре.

Для снижения риска повторного развития ишемического инсульта необходимо соблюдать диету с низким содержанием холестерина: уменьшить общее потребление жиров и легкоусвояемых углеводов (сахар, кондитерские изделия), насыщенных жирных кислот (животные жиры, сливочное масло, яйца). Напротив, целесообразно включать в рацион продукты, обогащенные полиненасыщенными жирными кислотами (растительные масла, рыба, морские продукты), клетчаткой и сложными углеводами. При артериальной гипертензии следует сократить употребление поваренной соли до 2,4 г в день, а для более значительного снижения артериального давления – до 1,5 г в сутки [17, 18].

Нормализация артериального давления является одним из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики ишемического инсульта. В нескольких крупных исследованиях было показано, что контроль артериального давления не только снижает вероятность повторного инсульта, но и способствует уменьшению выраженности и скорости прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений. Выбор гипотензивного препарата зависит от клинических особенностей артериальной гипертензии, индивидуальной переносимости и сопутствующей патологии пациента [18].

Согласно общепринятым рекомендациям целевым является уровень артериального давления менее 140/90 мм рт. ст. Однако снижать артериальное давление необходимо постепенно, с учетом

индивидуальной переносимости и особенностей пациента. Как известно, на фоне длительной неконтролируемой артериальной гипертензии реактивность церебральных сосудов изменяется, и быстрое снижение артериального давления может привести к гипоперфузии головного мозга. Риск церебральной гипоперфузии также крайне высок у пациентов с гемодинамически значимым стенозом магистральных артерий головы.

Следует также соблюдать осторожность и в отсутствие непосредственной угрозы для жизни и здоровья пациента воздерживаться от активной антигипертензивной терапии в первые часы и дни после церебрального ишемического события. Это связано с тем, что в остром периоде подъем артериального давления может быть компенсаторной реакцией сердечно-сосудистой системы на церебральную ишемию. Снижение артериального давления в таком случае угрожает усугублением неврологической симптоматики.

При сопутствующем сахарном диабете и почечной недостаточности необходим контроль уровня глюкозы в крови, регулярный прием сахароснижающих препаратов. У таких пациентов следует поддерживать давление на уровне менее 130/80 мм рт. ст.

Для коррекции дислипидемии пациентам, перенесшим ишемический инсульт, на длительное время назначают статины под контролем уровня печеночных ферментов и креатинфосфокиназы в крови. Эти препараты достоверно снижают вероятность развития повторного ишемического инсульта и других ишемических событий [17, 18]. Показателем эффективности гиполипидемической терапии является уровень липопротеинов низкой плотности, который у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе должен быть менее 1,8 ммоль/л.

При некардиоэмболическом инсульте доказано уменьшение риска повторного инсульта при

В крупном международном рандомизированном исследовании эффективности Актовегина при постинсультных когнитивных нарушениях была получена статистически достоверная разница относительно группы плацебо по первичной конечной точке – изменению по шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-cog+)

назначении антитромбоцитарных средств. Они снижают агрегацию тромбоцитов, препятствуют их фиксации на атеросклеротической бляшке и в итоге предупреждают формирование тромба. Доказанной антиагрегантной активностью обладают ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75–325 мг/сут, клопидогрел в дозе 75 мг/сут, комбинация 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения. В исследовании CAPRIE показано, что прием 75 мг клопидогрела в большей мере, чем прием 325 мг АСК, снижает частоту инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти, поэтому клопидогрел считается более эффективным средством, чем АСК [20]. По данным исследований ESPS-2 и ESPRIT, эффективность комбинации 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения и 25 мг АСК два раза в сутки была выше по сравнению с таковой АСК и сопоставимой с таковой клопидогрела [21, 22]. Таким образом, данная комбинация может использоваться в качестве альтернативы монотерапии АСК или клопидогрелом у пациентов без сопутствующей ишемической болезни сердца.

При кардиоэмболическом инсульте у пациентов с фибрилляцией предсердий, внутрисердечным клапаном или пороками клапанов сердца для вторичной профилактики применяются



Согласно общепринятой схеме, Актовегин обычно назначается в реабилитационном периоде инсульта в зависимости от выраженности неврологического дефицита: в/м 5 мл (200 мг) или в/в 10–20 мл (400–800 мг) в течение 10–20 дней, далее по одной таблетке три раза в день, курс приема не менее одного месяца

антикоагулянты. Золотым стандартом антикоагулянтной терапии является антагонист витамина К варфарин. Назначение данного препарата сопряжено с определенными сложностями титрации дозы и ее коррекции в зависимости от международного нормализованного отношения. При приеме варфарина международное нормализованное отношение должно измеряться один раз в две недели и поддерживаться в диапазоне от 2 до 3. В настоящее время у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий доказали свою эффективность в отношении профилактики ишемического инсульта новые пероральные антикоагулянты, не требующие контроля международного нормализованного отношения: прямой ингибитор тромбина дабигатран, ингибиторы Ха-фактора ривароксабан и апиксабан [23, 24]. Эти препараты значительно удобнее для применения по сравнению с варфарином и не уступают ему по эффективности в отношении профилактики ишемического инсульта. Следует отметить преимущество этих препаратов по профилю безопасности, поскольку они достоверно реже вызывают внутричерепные кровотечения. При выраженном стенозе (сужение 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне заинтересованного полушария в ранние сроки (но не позднее шести месяцев с момента ишемического инсульта) рекомендуется хирур-

гическое лечение: каротидная эндартерэктомия или стентирование. Для больных с умеренным (от 50 до 69%) стенозом внутренней сонной артерии хирургическое лечение имеет небольшое преимущество перед консервативными методами [17, 18].

Нейрометаболическая терапия

Как уже было отмечено выше, восстановление неврологических функций после ОНМК обусловлено пластичностью нервной ткани: функциональной перестройкой нейронов с образованием новых дендритов, синапсов и нейрональных сетей. С целью метаболической поддержки указанных процессов широко используются так называемые нейрометаболические препараты (Актовегин, Цераксон, холина альфосцерат и др.). Они способствуют регрессу и когнитивных, и других неврологических расстройств, а также позволяют более эффективно проводить нейрореабилитацию. В настоящее время имеется положительный клинический опыт использования нейрометаболического препарата Актовегин в восстановительном периоде ишемического инсульта. Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат содержит низкомолекулярные биологически активные соединения: олигопептиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, а также микроэлементы (натрий, кальций, фосфор, магний и медь). В эксперименте показано, что использование Актовегина способствует переводу процессов анаэробного гликолиза в энергетически более выгодный аэробный гликолиз. При этом Актовегин не увеличивает потребности клеток в кислороде [25, 26]. Благодаря инсулиноподобному эффекту препарат способствует увеличению трансмембранного транспорта глюкозы внутрь клетки, не влияя при этом на рецепторы инсулина. Предполагается,

что он принимает участие в активации имеющихся в мембране носителей глюкозы. Усиление транспорта глюкозы происходит под действием инозитолфосфат-олигосахаридов, входящих в состав Актовегина [25, 26].

Было показано, что Актовегин препятствует образованию активных форм кислорода, тормозя окислительный стресс, и оказывает нейропротективный эффект, повышая выживаемость нейронов и снижая уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы 3). Актовегин увеличивает выживаемость первичных нейронов гиппокампа при воздействии на них амилоидного белка.

Осуществление под действием Актовегина гликолиза в ишемизированных тканях обеспечивает работу других метаболических шунтов, в частности аланинового и орнитинового, поскольку и эти, и другие аминокислоты также входят в состав Актовегина. Включение в соответствующие циклы тканевого метаболизма таких незаменимых аминокислот, как пролин, лейцин и орнитин, способствует активации белкового синтеза и выраженному репаративному (заживляющему) действию препарата. Кроме того, пролин, лейцин и орнитин, содержащиеся в Актовегине, корригируют цитокиновый дисбаланс за счет «включения» в соответствующие детоксицирующие циклы [27].

Актовегин также улучшает микроциркуляцию в тканях, положительно воздействуя на эндотелий микрососудов.

Экспериментальными исследованиями доказано, что Актовегин не только помогает нейронам пережить период критической ишемии, но и сокращает отрицательное действие постишемической рециркуляции, способствуя ликвидации отсроченного энергетического дефицита в церебральной коре и гиппокампе взрослых крыс. Принимая во внимание результаты экспериментальных и клинических исследований, можно сказать, что применение



данного препарата в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта патогенетически обосновано.

А.А. Скоромец и В.В. Ковальчук проанализировали результаты лечения 1920 больных, перенесших инсульт, из них у 1520 пациентов инсульт носил ишемический характер. Средний возраст больных с ишемическим инсультом (846 женщин и 674 мужчины) был 62,3 года (от 36 до 80 лет). Пациенты находились на стационарном лечении в отделении неврологической реабилитации Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко с 2001 по 2005 г. включительно. Все они госпитализировались в отделение трижды: в течение первого, шестого и 11-го месяца от начала заболевания. Определялась степень восстановления различных функций через год после инсульта при помощи индекса Бартел, шкалы Линдмарк и Скандинавской шкалы инсульта. В период реабилитации больные получали различные нейрометаболические препараты: пирацетам, антиоксиданты, антигипоксанты, витамины, альфа-липоевую кислоту и др. (всего 11 лекарственных средств). В наибольшей степени восстановлению нарушенных функций после ишемического инсульта способствовала терапия Актовегином. Так, у 78,3% больных, получавших данный препарат, отмечалось «достаточное» и «полное» восстановление функций [28].

Есть также данные об эффективности Актовегина при постинсультных когнитивных нарушениях. Е.А. Деревянных и соавт. исследовали динамику когнитивных функций у 43 пациентов, перенесших ишемический инсульт и получавших различную нейрометаболическую терапию. На фоне использования Актовегина у них наблюдалось достоверно более выраженное улучшение когнитивных функций в раннем восстановительном периоде инсульта [29]. Учитывая нейропротективный профиль действия Актовегина, наибольший интерес представляет его вероятный профилактический эффект в отношении возникновения и прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений. В настоящее время завершено крупное международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности Актовегина при постинсультных когнитивных нарушениях [30]. Результаты исследования были впервые представлены на I конгрессе Европейской академии неврологии в Берлине в июне 2015 г. Через шесть месяцев лечения в группе Актовегина была получена статистически достоверная разница относительно группы плацебо по первичной конечной точке – изменению по шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease

Assessment Scale – Cognitive Subscale – ADAS-cog+). Это подтверждает эффективность препарата в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов после инсульта.

Согласно общепринятой схеме, Актовегин обычно назначается в реабилитационном периоде инсульта в зависимости от выраженности неврологического дефицита: в/м 5 мл (200 мг) или в/в 10–20 мл (400–800 мг) в течение 10–20 дней, далее по одной таблетке три раза в день, курс приема не менее одного месяца.

Заключение

Пациент, перенесший ишемический инсульт, нуждается в постоянной профилактике повторного ОНМК. Вторичная профилактика включает модификацию образа жизни, прием лекарственных препаратов (антигипертензивных и антитромботических средств, статинов), корректирующих сосудистые факторы риска, и в некоторых случаях хирургическое вмешательство. В зависимости от вида и тяжести имеющихся неврологических нарушений необходимо индивидуально подбирать различные реабилитационные программы и сочетать их с различными лекарственными средствами (для лечения депрессии, когнитивных нарушений, тазовых нарушений, спастичности). *

Литература

1. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
2. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинномозге // Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. С. 232–303.
3. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт // Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 592–615.
4. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Лечение и реабилитация больных в восстановительном и резидуальном периодах инсульта. М., 2014.
5. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2003.
6. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
7. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 12. Вып. 2. С. 35–41.
8. Bowden M.G., Woodbury M.L., Duncan P.W. Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: future directions for rehabilitations clinical trials // Curr. Opin. Neurol. 2013. Vol. 26. № 1. P. 37–42.
9. Белова Н.А. Нейрореабилитация. Руководство для врачей. М.: Антидор, 2000.
10. Bach-y-Rita P. Theoretical and practical considerations in the restoration of function after stroke // Top Stroke Rehabil. 2001. Vol. 8. № 3. P. 1–15.



11. Van de Port I.G., Wood-Dauphinee S., Lindemann E., Kwakkel G. Effects of exercise training programs on walking competency after stroke: a systematic review // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2007. Vol. 86. № 11. P. 935–951.
12. Цветкова Л.С. Афазия и восстановительное обучение: учебное пособие. М.: Московский психолого-социальный институт; Воронеж: МОДЭК, 2001.
13. Cherney L.R., Patterson J.P., Raymer A. et al. Evidence-based systematic review: effects of intensity of treatment and constraint-induced language therapy for individuals with stroke-induced aphasia // *J. Speech Lang. Hear. Res.* 2008. Vol. 51. № 5. P. 1282–1299.
14. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
15. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012. № 4. С. 84–88.
16. Hackett M.L., Anderson C.S., House A.O. et al. Interventions for treating depression after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 8. № 4. CD003437.
17. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Рекомендации Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта 2014 года // *Медицинский совет.* 2014. № 10. С. 17–24.
18. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2014. Vol. 45. № 7. P. 2160–2236.
19. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H., Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men // *JAMA.* 1995. Vol. 274. № 2. P. 155–160.
20. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) / CAPRIE Steering Committee // *Lancet.* 1996. Vol. 348. № 9038. P. 1329–1339.
21. Diener H.C., Darius H., Bertrand-Hardy J.M. et al. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2) // *Int. J. Clin. Pract.* 2001. Vol. 55. № 3. P. 162–163.
22. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 2. P. 115–124.
23. 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.
24. Connolly S., 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.
25. Громова О.А., Панасенко О.М., Скальный А.В. Нейрохимические механизмы действия современных нейропротекторов природного происхождения (элементный анализ и ферментативная антиокислительная активность) // *Актовегин. Новые аспекты клинического применения: монография / под ред. С.А. Румянцевой.* М., 2002. С. 15–18.
26. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата Актовегин // *Актовегин. Новые аспекты клинического применения: монография / под ред. С.А. Румянцевой.* М., 2002. С. 18–24.
27. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Кирильченко Т.Д. и др. Применение Актовегина на разных этапах лечения больных с ишемическим инсультом // *Consilium Medicum.* 2007. Т. 9. № 8. С. 22–25.
28. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Нейродиагностика.* 2007. № 2. С. 21–24.
29. Деревянных Е.А., Бельская Г.Н., Кноль Е.В. и др. Опыт применения Актовегина при лечении больных с когнитивными расстройствами в остром периоде инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт.* 2007. № 20. С. 55–57.
30. Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Actovegin in patients with post stroke cognitive impairment: ARTEMIDA study design // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* 2013. Vol. 3. № 1. P. 459–467.

Management of Patients with Ischemic Stroke during Rehabilitation Period

V.V. Zakharov, D.O. Gromova

Sechenov First Moscow State Medical University

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

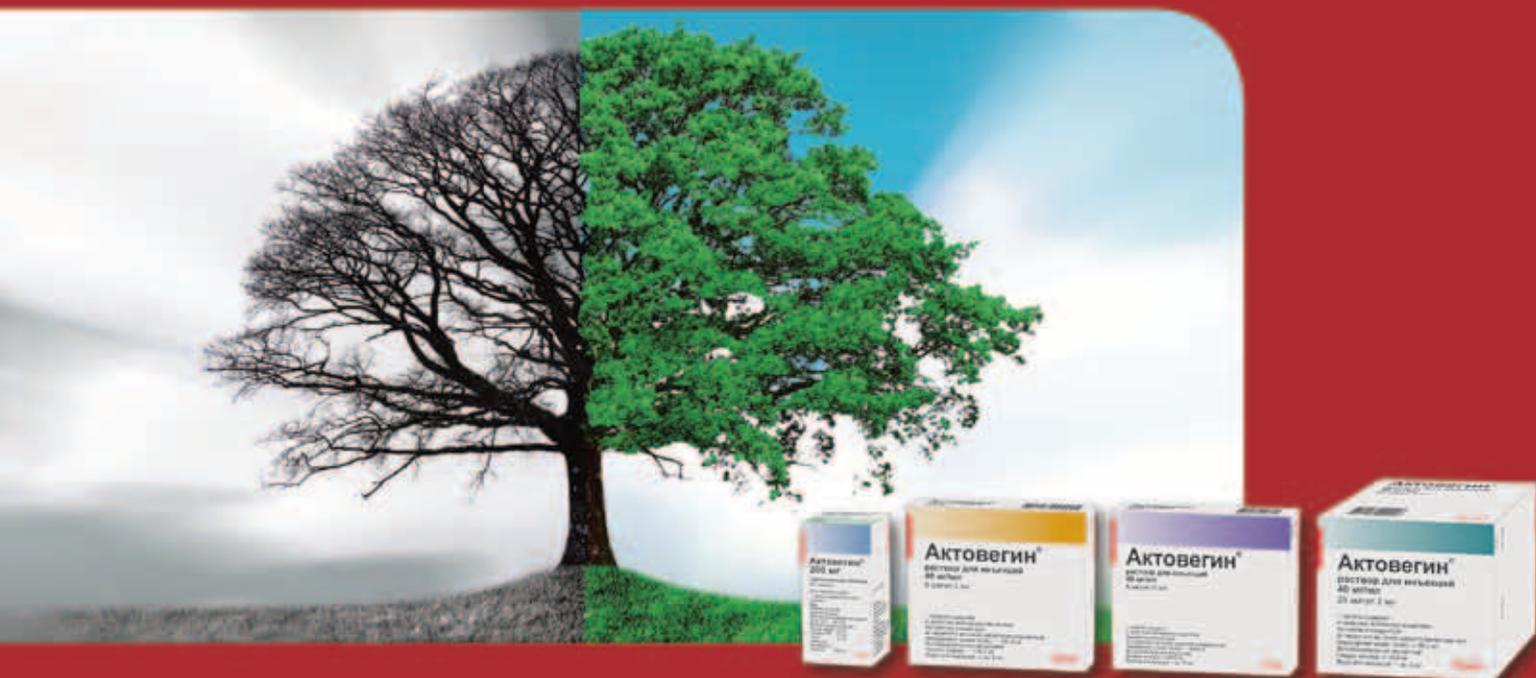
Principles of the secondary prevention for ischemic stroke including lifestyle changes, therapeutic correction of vascular risk factors (administration of anti-hypertensives, anti-thrombotic agents, statins) and surgical intervention in some cases are discussed. It is emphasized that preventive measures need to be provided as soon as possible. Depending on type and severity of neurologic disorders, an individualized selection of various rehabilitation protocols alone or in combination with medicated therapy (for treating depression, cognitive disorders, pelvic impairment, spasticity) is required. Opportunity of using neurometabolic therapy during rehabilitation period and secondary prevention of ischemic stroke are considered by analyzing Actovegin.

Key words: ischemic stroke, secondary prevention, rehabilitation, neurometabolic therapy



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Дифференциальная диагностика постинсультных когнитивных нарушений

А.Б. Локшина

Адрес для переписки: Анастасия Борисовна Локшина, aloksh@mail.ru

Приводятся данные о распространенности когнитивных нарушений у пациентов, перенесших инсульт. Рассматриваются патогенез и основные клинические проявления данных расстройств. Особое внимание уделяется вопросам диагностики, дифференциальной диагностики и лечения постинсультных когнитивных нарушений. Показана эффективность препарата Акатинол Мемантин® при постинсультных и недементных когнитивных расстройствах у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, деменция, недементные когнитивные расстройства, Акатинол Мемантин

Эпидемиология

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в настоящее время являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. По данным Всемирной федерации нейрохирургических обществ (World Federation of Neurological Societies), ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн инсультов. В России заболеваемость инсультом составляет 3,4 на 1000 человек, или 450 000 новых случаев в год [1–3].

В большинстве стран мира ОНМК входят в число самых распростра-

ненных причин смерти и инвалидизации. У 80% пациентов, выживших после инсульта, отмечается та или иная степень ограничения жизнедеятельности вследствие не только двигательных и других неврологических нарушений, но и когнитивных расстройств [1, 3, 4]. Согласно эпидемиологическим данным, у 4–6% пациентов, перенесших нетяжелый инсульт, в последующие шесть месяцев развивается деменция. Через пять лет этот показатель достигает 20–25%. Еще чаще обнаруживаются недементные (легкие или умеренные) когнитивные нарушения [1, 5–13].

Определение и факторы риска

Постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) называют снижение когнитивных функций, впервые диагностированное после ОНМК. Как правило, эти расстройства выявляются в первые 6–12 месяцев после инсульта [1, 2, 9–11, 14–16]. Важно отметить, что группа пациентов с ПИКН разнородна, их объединяет лишь временная связь между когнитивными расстройствами и перенесенным ОНМК. Чаще всего возникновению инсульта предшествует поражение головного мозга сосудистой или иной природы, которое может или протекать бессимптомно, или иметь незначительные клинические проявления. По данным Н.В. Вахниной и соавт., до инсульта деменцией страдали 26% пациентов с ПИКН, а недементными когнитивными расстройствами – 64% [9, 10].

Л.В. Климов и В.А. Парфенов продемонстрировали, что когнитивные расстройства той или иной степени выраженности отмечались у 68% пациентов в остром периоде ишемического инсульта (исследование проводилось на третьи-четвертые сутки после ОНМК,



у пациентов с ясным сознанием, легкой степенью неврологического дефицита, без афазии) [11].

С.В. Вербицкая и В.А. Парфенов проанализировали данные 100 пациентов, перенесших инсульт и обратившихся в одну из поликлиник г. Москвы после выписки из стационара. Когнитивные расстройства были диагностированы в 83% случаев. При этом в 30% случаев установлена деменция, а в 53% – легкие или умеренные когнитивные расстройства [12]. Необходимо отметить, что как умеренные, так и тяжелые когнитивные нарушения вследствие нарушения мозгового кровообращения могут быть моно- и полифункциональными.

Согласно эпидемиологическим данным, показатели распространенности когнитивных расстройств той или иной степени тяжести варьируют от 35 до 83%, а постинсультной деменции – от 6 до 40% [9–11, 14]. Такой разброс цифр объясняется возрастом пациентов, числом инсультов в анамнезе, наличием когнитивных расстройств до инсульта, сроком обследования после развития инсульта.

К основным факторам риска ПИКН относятся:

- ✓ пожилой возраст;
- ✓ низкий уровень образования;
- ✓ повторный характер инсульта;
- ✓ выраженный лейкоареоз и/или атрофия гиппокампа по результатам магнитно-резонансной томографии;
- ✓ левополушарная локализация инсульта;
- ✓ тяжелый сопутствующий неврологический дефицит.

Важным предиктором постинсультной деменции считаются когнитивные расстройства, отмечавшиеся до инсульта. Данный факт свидетельствует о том, что ПИКН развиваются не только вследствие инсульта, однако на его фоне может произойти их декомпенсация [1, 9, 10].

Патогенез

ПИКН представляет собой неоднородную группу расстройств. Рассмотрим наиболее распро-

страненные патогенетические причины ПИКН.

Стратегические инфаркты головного мозга. ПИКН развиваются в результате единичного инфаркта мозга, иногда даже небольшого по объему, который локализуется в «стратегической» для когнитивных функций зоне: зрительных буграх, полосатом теле, гиппокампе, префронтальной коре, стыке височно-теменной и затылочной долей левого полушария. При этом когнитивные и другие нервно-психические расстройства возникают внезапно, а затем частично или полностью регрессируют. Особенности когнитивных нарушений, связанных с поражением стратегических для когнитивных процессов зон, зависят от локализации очага поражения.

Геморрагический инсульт в стратегически важной для когнитивных функций зоне головного мозга. ПИКН аналогичны описанным выше, но вызваны не ишемическим, а геморрагическим инсультом.

Мультиинфарктное поражение мозга. Причиной ПИКН становятся повторные ОНМК по ишемическому типу. Характерны для крупноочаговых инфарктов головного мозга в корково-подкорковой зоне. Наиболее часто к мультиинфарктному поражению мозга приводят тромбоз или эмболия крупных церебральных сосудов. Когнитивные нарушения развиваются вследствие поражения зон, ответственных за когнитивные функции, а также суммарного накопления достаточно больших объемов повреждения головного мозга. К деменции, как правило, приводит поражение более 50 мл мозгового вещества, а в случае заинтересованности стратегических для когнитивных процессов зон и значительно меньший объем. Такой вид деменции характеризуется периодами стационарности и значительного ухудшения когнитивных функций, обусловленных инсультами или клинически неинсультными формами церебральной дисциркуляции.

Декомпенсация доинсультной хронической сосудистой мозговой недостаточности. Основной причиной последней является артериальная гипертензия или другие заболевания, приводящие к развитию микроангиопатии. В большей степени страдают конечные сосуды малого калибра, снабжающие кровью прежде всего подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга. Как известно, подкорковые базальные ганглии функционально связаны с лобными долями головного мозга. Именно поэтому повреждение сосудов подкорковых базальных ганглиев или их связей с корой при поражении белого вещества вызывает вторичную дисфункцию лобных долей головного мозга. Считается, что именно лобная дисфункция играет ведущую роль в формировании основных когнитивных, других нервно-психических и двигательных нарушений при хронической недостаточности мозгового кровообращения. В данном случае целесообразно говорить о подкорково-корковых лобных расстройствах, возникающих на фоне феномена разобщения лобных долей головного мозга с подкорковыми базальными ганглиями. Таким образом, в данном случае дисфункция лобных долей имеет вторичный характер. У пациентов с ОНМК в анамнезе данная симптоматика может декомпенсироваться и усугубляться.

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

Комбинированные ПИКН развиваются в результате одновременного воздействия нескольких из перечисленных выше патогенетических факторов: повторных ишемических и/или геморрагических инсультов, хронической недостаточности мозгового кровообращения, сопутствующего нейродегенеративного процесса [13, 14].



Клиническая картина

Патогенетические варианты ПИКН характеризуются значительным разнообразием клинических проявлений, обусловленных локализацией инфаркта или кровоизлияний. Однако во всех случаях в анамнезе есть указание на перенесенное ОНМК, временная связь между ОНМК и возникновением или увеличением выраженности когнитивных нарушений, сочетание когнитивных расстройств с другими невропсихическими расстройствами и очаговыми неврологическими нарушениями. В пользу ПИКН свидетельствует внезапное (острое, реже подострое) начало, а также флюктуирующее, ступенчатое прогрессирование когнитивного дефицита.

При поражении промежуточного и среднего мозга выраженные когнитивные расстройства проявляются как мезэнцефалоталамический синдром. Вначале отмечаются преходящие эпизоды спутанности сознания, которые могут сочетаться с иллюзорно-галлюцинаторными расстройствами. Затем формируются выраженная апатия, ограничение повседневной активности вплоть до невыполнения правил личной гигиены, повышенная сонливость. Это сопровождается выраженными нарушениями памяти на текущие события и конфабуляциями, что может напоминать Корсаковский синдром. При поражении доминантного в отношении речи полушария может присоединяться так называемая таламическая афазия. Она обычно характеризуется выраженными парафазиями, однако пациент понимает обращенную к нему речь и не испытывает затруднений в повторении фраз.

Инсульт в области полосатого тела характеризуется острым развитием дизрегуляторных когнитивных и поведенческих нарушений, которым сопутствуют экстрапирамидные двигательные расстройства.

Двустороннее поражение гиппокампа приводит к модаль-

но-неспецифическим нарушениям памяти, которые по степени выраженности соответствуют Корсаковскому синдрому. При этом больше страдает кратковременная, а не долговременная память.

При инсульте с локализацией в префронтальных отделах лобных долей головного мозга отмечается снижение активности и инициативы, мотивации и побуждений к какой-либо деятельности (апатико-абулический синдром). Ухудшается способность мыслить критически. Это приводит к неадекватному поведению пациентов: персеверации (бессмысленные многократные повторения собственных слов или действий), эхоталии (повторение услышанных слов) и эхопраксии (повторение действий, движений). Инсульт с поражением зоны стыка затылочной, теменной и височных долей головного мозга левого полушария может приводить к полифункциональным когнитивным расстройствам. При значительной их выраженности у больного наблюдается дезадаптация к условиям социальной среды. Характерно также нарушение восприятия пространственных отношений (зрительно-пространственная агнозия), недорисованных, наложенных и зашумленных изображений (симультанная агнозия), процессов конструирования и рисования (конструктивная апраксия), счета (акалькулия), понимания логико-грамматических речевых конструкций (семантическая афазия). В структуре ПИКН выделяют элементы когнитивных нарушений, связанных с сопутствующей хронической недостаточностью мозгового кровообращения, которая обычно имеет место еще до инсульта. При данном патогенетическом варианте в когнитивной и поведенческой сферах доминируют расстройства, связанные с нарушением регуляции произвольной деятельности [1, 3, 4, 13, 14].

Когнитивные расстройства после инсульта могут быть обусловлены

также декомпенсацией, сопутствующей болезни Альцгеймера. Многочисленные клинические и лабораторные исследования показали, что структуры гиппокампального круга очень чувствительны к ишемии и могут поражаться при хронической обструктивной болезни легких, синдроме обструктивного апноэ, сердечной недостаточности и, несомненно, вследствие церебральной гипоперфузии любой другой природы [13, 14, 17, 18]. Отложение амилоидного белка и гибель нейронов при болезни Альцгеймера начинаются задолго до появления первых симптомов болезни и тем более гораздо раньше развития у него деменции. Следовательно, нельзя исключать, что ряд пациентов, перенесших ОНМК, могут иметь еще не проявившуюся клинически болезнь Альцгеймера. В таком случае ОНМК и церебральная ишемия могут быть причиной как ПИКН, так и прогрессирования болезни Альцгеймера. Исследование, проведенное на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, показало, что степень когнитивных расстройств до инсульта уже достигала уровня деменции у 26% пациентов с ПИКН. В ходе детального нейропсихологического анализа особенностей когнитивных нарушений отмечено, что 32% пациентов имеют первичные нарушения памяти. Полученные результаты позволили предположить, что деменция является результатом болезни Альцгеймера, а инсульт – лишь фактором ее декомпенсации [9, 10, 14].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Ведущую роль в диагностике ПИКН играет нейропсихологическое обследование, особое значение придается оценке когнитивного статуса до инсульта. Нейропсихологическое обследование должны пройти все больные, перенесшие инсульт. Для этого применяются скри-



нинговые шкалы, позволяющие оценить состояние когнитивных функций [14, 19, 20].

Во многих исследованиях показано, что общепринятая краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination) в случае ПИКН может быть недостаточно чувствительна из-за преобладания в когнитивном статусе нарушений функций управления [14, 19]. В связи с этим в настоящее время в качестве альтернативы используют Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций. Ее применяют вместе с тестом рисования часов и другими тестами для оценки лобной дисфункции [1, 9, 10, 13, 14, 18].

Для дифференциальной диагностики сосудистых и нейродегенеративных заболеваний важно правильно трактовать результаты нейропсихологического исследования. Известно, что в клинической картине болезни Альцгеймера доминируют постепенно прогрессирующие нарушения памяти первичного (гиппокампального) характера. Для их диагностики рекомендованы тесты с заучиванием и отсроченным воспроизведением слов (тесты «5 слов» или «12 слов»). При этом под первичными (гиппокампальными) нарушениями памяти понимают значительную разницу между количеством слов в тесте и количеством воспроизведенных слов при непосредственном и отсроченном воспроизведении со значительным дефицитом отсроченного воспроизведения и неэффективности семантических подсказок [21].

Подобные нарушения нетипичны для сосудистого поражения головного мозга. Можно предположить, что когнитивные нарушения развиваются вследствие ишемического поражения структур гиппокампального круга или инсульта, который способствовал прогрессированию болезни Альцгеймера. В последнем случае нарушения памяти становятся ее первыми клиническими проявлениями. Деменция признается

смешанной (сосудисто-нейродегенеративной). Аналогичную этиологию можно предположить и при наличии у пациента синдрома умеренных когнитивных расстройств с гиппокампальными нарушениями памяти (так называемый амнестический тип умеренных когнитивных расстройств). Установить, поражен ли гиппокамп в результате инсульта, можно с помощью нейровизуализации. Признаки атрофии височных долей и уменьшения объема гиппокампа на магнитно-резонансной томограмме могут также свидетельствовать о сопутствующей болезни Альцгеймера.

Сопутствующий нейродегенеративный процесс может быть диагностирован с помощью менее распространенных методов диагностики, в частности позитронно-эмиссионной томографии [14, 18, 22, 23]. Для болезни Альцгеймера характерно большое количество амилоидных бляшек. V. Mok и соавт. при проведении позитронно-эмиссионной томографии с питсбургской субстанцией В обнаружили характерные признаки болезни Альцгеймера у 40% пациентов с постинсультной деменцией. Наблюдение за этими пациентами в течение одного года показало быстрое прогрессирование когнитивных расстройств [23].

Для выявления болезни Альцгеймера у пациентов, перенесших инсульт, используют высокоспецифичные нейрохимические маркеры, среди которых наибольшую диагностическую ценность имеют бета-амилоид, общий и фосфорилированный тау-протеин в цереброспинальной жидкости. При болезни Альцгеймера отмечается снижение концентрации бета-амилоида в цереброспинальной жидкости в сочетании с повышением уровня общего и фосфорилированного тау-протеина [24–26]. Данные изменения настолько специфичны, что включены в современные критерии диагностики болезни Альцгеймера [27]. При этом ука-

Включение препарата Акатинол Мемантин® в комплексную терапию постинсультных больных с легкой или умеренной степенью деменции без выраженного неврологического дефицита и связанной с ним инвалидизации приводит к улучшению когнитивных функций, самочувствия, а также бытовой и социальной адаптации

занные изменения происходят до развития деменции, что позволяет предположить болезнь Альцгеймера еще на стадии недементных когнитивных расстройств [14, 26].

К дополнительным дифференциально-диагностическим признакам относится динамика когнитивных расстройств в раннем и позднем восстановительных периодах. Когнитивные нарушения, связанные непосредственно с инсультом, отличаются стационарным или регрессирующим течением, в то время как когнитивные нарушения, являющиеся следствием болезни Альцгеймера, непрерывно прогрессируют.

Стабилизация и постепенный регресс неврологической симптоматики при благоприятном течении ишемического инсульта объясняются тем, что неповрежденные отделы головного мозга берут на себя функции пострадавших отделов. Данный процесс иногда обозначается термином «переобучение нейронов». На клеточном уровне это сопровождается коллатеральным спраутингом, образованием новых дендритов и синапсов между нейронами, изменением электрофизиологических свойств нейрональных мембран. Этот процесс ведет к повышению энергетических и метаболических затрат на клеточном уровне. Именно поэтому огромная роль в восстановительном



периоде ишемического инсульта отводится активной двигательной, речевой и когнитивной реабилитации. При этом важно можно раньше начать реабилитационные мероприятия и проводить их как минимум в течение первых 6–12 месяцев после ОНМК. В этот период скорость восстановления утраченных функций максимальна. Однако показано, что реабилитационные мероприятия оказывают положительный эффект и в более поздние периоды [1, 9, 10, 11, 14].

Лечение

В целом подходы к ведению пациентов с ПИКН те же, что и к ведению пациентов с когнитивными расстройствами. Патогенетическая терапия ПИКН должна быть направлена на патологические процессы, лежащие в основе цереброваскулярной недостаточности (артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушение ритма сердца, атеросклеротические стенозы магистральных артерий головы и др.). Первостепенное значение имеет профилактика повторного ишемического инсульта. Очень важна коррекция факторов риска инсульта, влияющих и на прогрессирование когнитивных расстройств [2, 11–14, 17, 18]. Среди рекомендаций – отказ от курения и злоупотребления алкоголем, нормализация массы тела, достаточная физическая активность, диета с ограничением потребления продуктов с повышенным содержанием холестерина. Снижение повышенного артериального давления – одно из наиболее эффективных направлений профилактики (позволяет предупредить примерно треть инсультов). Рекомендуется постепенная нормализация артериального давления – в течение нескольких месяцев. Быстрое снижение артериального давления может усугубить церебральную гипоперфузию. Риск существенно повышается у пациентов со значительными стенозами внечерепных и внутричерепных арте-

рий (особенно при двустороннем стенозе сонных артерий).

Для профилактики повторного некардиоэмболического инсульта назначают антитромбоцитарные средства, кардиоэмболического – непрямые антикоагулянты. Всем больным после некардиоэмболического инсульта показаны статины. Их прием ассоциируется со снижением риска развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Каротидная эндартерэктомия проводится при значительном стенозе (сужении 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне пораженного полушария в ранние сроки (лучше в первые две недели), но не позднее шести месяцев после ишемического инсульта [18].

Важно отметить, что именно комбинация нескольких средств профилактики повторного инсульта позволяет существенно (примерно на 80%) снизить риск повторного ОНМК и других сердечно-сосудистых заболеваний. При снижении риска развития повторного инсульта существенно уменьшается и риск прогрессирования когнитивных расстройств. Выбор основной стратегии терапии постинсультных когнитивных нарушений зависит от их выраженности. На этапе постинсультной деменции назначают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, ипидакрин) и/или Акатинол Мемантин®.

Акатинол Мемантин®

Эффективность антагонистов NMDA-рецепторов при деменции доказана во многих клинических исследованиях [1, 13, 28–30]. Целесообразность применения препарата Акатинол Мемантин® при когнитивных расстройствах сосудистой этиологии в целом и ПИКН в частности обусловлена повышением активности глутаматергической системы в условиях ишемии и гипоксии, что является одним из ключевых механизмов пов-

реждения нейронов (феномен эксайтотоксичности). Данный препарат зарекомендовал себя как эффективное средство для лечения нейродегенеративных и сосудистых деменций и, следовательно, может использоваться для лечения постинсультной деменции любой этиологии.

Результаты исследований, проведенных на кафедре нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, показали, что включение Акатинола Мемантина в комплексную терапию постинсультных больных с легкой или умеренной степенью деменции без выраженного неврологического дефицита и связанной с ним инвалидизации приводит к улучшению когнитивных функций, самочувствия, а также бытовой и социальной адаптации [30, 31].

В открытое контролируемое проспективное исследование В.А. Парфенова и соавт. были включены 40 пациентов (средний возраст $68,5 \pm 3,4$ года). Все участники перенесли ишемический инсульт, имели неврологические расстройства легкой или умеренной степени и когнитивные расстройства. Половина пациентов с седьмого – десятого дня получали Акатинол Мемантин® в дозе 20 мг/сут (при условии ясности сознания). Другая половина – только базисную терапию, направленную на профилактику повторного инсульта. Группы были сопоставимы по возрасту, уровню образования и тяжести перенесенного инсульта. Длительность наблюдения составила три месяца [31].

В группе Акатинола Мемантина был зафиксирован более быстрый и значительный регресс когнитивных расстройств, подтвержденный результатами нейропсихологических тестов (краткой шкалы оценки психического статуса, батареей лобных тестов, тестами «Рисование часов» и «5 слов») по сравнению с группой базисной терапии. Кроме того, отмечалось улучшение самочувствия, бытовой и социальной адаптации пациентов.



Интерес представляют исследования, свидетельствующие об эффективности Акатинола Мемантина при недементных когнитивных расстройствах. Например, открытое сравнительное многоцентровое исследование Н.Н. Яхно и соавт. (n = 240, средний возраст 69,2 ± 5,7 года). Основная группа (n = 148) получала Акатинол Мемантин® в дозе 20 мг/сут в течение шести месяцев. Группу сравнения составили 92 пациента. На фоне приема препарата зафиксировано существенное снижение выраженности когнитивных расстройств, прежде всего дизрегуляторных (связанных с дисфункцией лобно-подкорковых структур), мнестических и зрительно-пространственных, а также регресс эмоциональных нарушений (депрессии). Кроме того, препарат продемонстрировал хороший профиль переносимости и безопасности. Авторы отметили одинаковую эффективность препарата при умеренных когнитивных расстройствах различной природы – как нейродегенеративной, так и сосудистой и смешанной [30]. Положительный опыт использования данного препарата у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами описан

в работе О.С. Левина и соавт. При этом эффект терапии был более значительным при преобладании в когнитивном статусе нарушений управляющих лобных функций, что может говорить о сосудистой этиологии данного процесса [32]. По данным О.В. Успенской и Н.Н. Яхно, у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами амнестического типа на фоне терапии препаратом Акатинол Мемантин® выявлялось не только статистически достоверное улучшение когнитивных функций, но и положительная динамика нейрохимических маркеров нейродегенеративного процесса в цереброспинальной жидкости (бета-амилоид 42). В период наблюдения (14,4 ± 3,2 месяца) у пациентов, принимавших данный препарат, не отмечалось прогрессирования когнитивных расстройств в отличие от больных, его не получавших [33]. Приверженность пациентов терапии Акатинолом Мемантином обусловлена высокой эффективностью, хорошей переносимостью и удобством применения препарата. Период полувыведения препарата составляет более 24 часов, поэтому он может назначаться раз в сутки. Клиническая практика свидетельствует, что

однократный прием Акатинола Мемантина (в большей дозе) так же безопасен, как и двукратный, при более высокой эффективности первого режима. В связи с этим в настоящее время препарат Акатинол Мемантин выпускается в таблетках по 20 мг. Между тем для начала лечения имеется специальная стартовая упаковка – набор таблеток по 5, 10, 15 и 20 мг (по семь штук каждой дозировки), это позволяет легко наращивать дозу.

Заключение

Наличие когнитивных расстройств после инсульта – значимый фактор, влияющий на качество жизни пациентов, их родственников и прогноз восстановительного периода. Именно поэтому выполнение нейропсихологического тестирования представляется целесообразным у всех пациентов, перенесших инсульт. Пациенты с выявленными когнитивными расстройствами должны пройти курс лечения. Проанализированный в данной статье опыт применения Акатинола Мемантина и имеющаяся на сегодня доказательная клиническая база позволяют рекомендовать его для лечения ПИКН как умеренной, так и тяжелой степени. *

психиатрия

Литература

1. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 9. С. 38–43.
2. Захаров В.В. Лечение ишемического инсульта // *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14. № 4. С. 242–246.
3. Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема // *Русский медицинский журнал*. 2005. Т. 13. № 12. С. 807–815.
4. 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. М.: Медицина, 2005. С. 232–303.
5. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke // *Eur. J. Neurol*. 2001. Vol. 8. № 6. P. 621–627.
6. Pasquier F., Henon H., Leys D. Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia // *Rev. Neurol*. 1999. Vol. 155. № 9. P. 749–753.
7. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? // *J. Neurol*. 1997. Vol. 244. № 3. P. 135–142.
8. 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.
9. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт*. 2008. № 22. С. 16–21.
10. 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.
11. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // *Неврологический журнал*. 2006. № 16. С. 53–56.
12. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции // *Неврологический журнал*. 2008. Т. 13. № 4. С. 45–48.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Сосудистые и смешанные когнитивные нарушения // *Деменции*.



- Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 75–109.
14. 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.
 15. Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Российский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 20–24.
 16. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // N. Eng. J. Med. 1995. Vol. 333. № 24. P. 1581–1587.
 17. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журнал. 2007. Т. 12. № 5. С. 45–51.
 18. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт // Неврологический журнал. 2011. Т. 16. № 6. С. 37–44.
 19. Dong Y., Sharma V.K., Chan B.P. et al. 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.
 20. Pendlebury S.T., Cuthbertson F.C., Welch S.J. et al. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study // Stroke. 2010. Vol. 41. № 6. P. 1290–1293.
 21. Dubois B., Albert M.L. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease // Lancet Neurol. 2004. Vol. 3. № 4. P. 246–248.
 22. Hachinski V. Stroke: a global agenda (Victor and Clara Soriano Award Lecture) // J. Neurol. Sci. 2009. Vol. 285. Suppl. 1. P. S1.
 23. 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.
 24. Consensus report of the Working Group on: «Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease». The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group // Neurobiol. Aging. 1998. Vol. 19. № 2. P. 109–116.
 25. Shaw L.M., Korecka M., Clark C.M. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics // Nat. Rev. Drug Discov. 2007. Vol. 6. № 4. P. 295–303.
 26. Яхно Н.Н., Белушкина Н.Н., Успенская О.В. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 8. С. 36–40.
 27. Dubois B., Picard G., Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria // Dialogues Clin. Neurosci. 2009. Vol. 11. № 2. P. 135–139.
 28. 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.
 29. Thomas S.J., Grossberg G.T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias // Clin. Interv. Aging. 2009. Vol. 4. P. 367–377.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Дударова М.А. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 7. С. 36–42.
 33. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование) // Неврологический журнал. 2009. Т. 14. № 3. С. 37–40.

Differential Diagnostics of Post-Stroke Cognitive Disorders

A.B. Lokshina

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Anastasiya Borisovna Lokshina, aloksh@mail.ru

The data on incidence of cognitive disorders in patients recovered after stroke are presented in the paper. Pathogenesis and the main clinical manifestations of such disorders are discussed here. A special attention is paid to diagnostics, differential diagnostics and treatment of post-stroke cognitive disorders. Efficacy of Akatinol Memantine under post-stroke and cognitive impairment no dementia was shown in elderly patients.

Key words: stroke, post-stroke cognitive disorders, dementia, cognitive impairment no dementia, Akatinol Memantine



Конференция посвящается 105-летию учреждения Российской противоэпилептической лиги и 140-летию со дня рождения первого нейрохирурга России профессора Л.М. Пуссена

ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ В СИСТЕМЕ НЕЙРОНАУК

17-18 ДЕКАБРЯ 2015
Санкт-Петербург,
гостиница «Парк Инн Пулковская»

НАУЧНАЯ ТЕМАТИКА

- История эпилепсии
- Эпидемиология эпилепсии
- Этиология и патогенез эпилепсии
- Клинические и психосоциальные аспекты эпилепсии
- Психические расстройства при эпилепсии
- Гендерные и возрастные аспекты эпилепсии
- Фармакотерапия и нелекарственные методы лечения эпилепсии
- Хирургические методы лечения эпилепсии

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Российское общество психиатров
- Всероссийское общество неврологов
- Санкт-Петербургское Бехтеревское психиатрическое общество
- Санкт-Петербургская ассоциация неврологов
- Санкт-Петербургский НИИПНИ им. В.М. Бехтерева
- РНХИ им. проф. А.Л. Поленова
- ВМедА им. С.М. Кирова
- Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой
- СПбОО «Человек и его здоровье»

УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ СЛУШАТЕЛЯ БЕСПЛАТНОЕ
СРОК ПРИЕМА ТЕЗИСОВ – ДО 12 ОКТЯБРЯ 2015

Подробная информация - на сайте www.congress-ph.ru/event/epileptolog15

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ВЫСТАВКА ПРОДУКЦИИ ВЕДУЩИХ КОМПАНИЙ,
ПРОИЗВОДЯЩИХ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРЕПАРАТЫ ДАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ,
ПРОДАЖА МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ



welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru
(812) 380 31 55; (812) 380 31 56

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР
«International Congress Service» (ООО «ICS»)



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Ведение больных, перенесших инсульт и имеющих спастичность

В.А. Парфенов

Адрес для переписки: Владимир Анатольевич Парфенов, vladimirparfenov@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы профилактики повторного инсульта и ведения пациентов, имеющих постинсультную спастичность. Отмечается, что комплексная вторичная профилактика ишемического инсульта (нелекарственные методы, медикаментозная терапия и хирургическое вмешательство) позволяет существенно снизить риск развития повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждается эффективность лечебной гимнастики, миорелаксантов и препаратов ботулинического токсина при ведении пациентов с постинсультной спастичностью. Подчеркивается, что внедрение в клиническую практику современных методов профилактики инсульта и лечения последствий инсульта позволит существенно снизить смертность от инсульта, ускорить восстановление и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: вторичная профилактика инсульта, антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины, миорелаксанты, тизанидин, ботулинический токсин типа А

Введение

В России проживает свыше миллиона людей, перенесших инсульт. Более половины из них имеют двигательные нарушения (чаще всего спастические парезы конечностей), вследствие которых нередко развивается стойкая нетрудоспособность и существенно снижается качество жизни [1, 2]. Ведение пациентов с инсультом в анамнезе направлено на профилактику повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, предупреждение возможных осложнений, уменьшение имеющихся нарушений и максимальное улучшение функциональных возможностей [1–3]. Ранняя мобилизация больного инсультом уменьшает риск

развития тромбоза вен нижних конечностей, образования пролежней, аспирации и пневмонии, формирования контрактур и благоприятно сказывается на психологическом состоянии больного. Постоянная двигательная активность необходима для поддержания хорошего функционального состояния двигательных функций. Регулярные ходьба и физические нагрузки позволяют стойко закрепить положительные результаты, полученные при реабилитации пациента в раннем постинсультном периоде. Нарастивание интенсивности физических нагрузок лежит в основе активизации пациентов с двигательными нарушениями, при этом большое значение при-

дается лечению спастичности, имеющейся у большинства таких пациентов.

Профилактика повторного инсульта

Риск инсульта почти в десять раз выше у лиц, перенесших инсульт и транзиторную ишемическую атаку, при этом он максимален в ранние сроки с момента заболевания. В связи с этим вторичная профилактика должна начинаться как можно раньше и проводиться пожизненно [3, 4]. Профилактика инсульта включает нелекарственные и лекарственные методы, а также в некоторых случаях хирургическое вмешательство.

Нелекарственные методы

Отказ от курения или сокращение числа выкуриваемых сигарет сопровождается постепенным существенным снижением риска развития ишемического инсульта. Для предупреждения одного повторного ишемического инсульта достаточно, чтобы четыре пациента с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе отказались от курения. Прекращение злоупотребления алкоголем уменьшает риск развития повторного геморрагического и ишемического инсульта у бывших алкоголиков. Всем пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуется отказаться от алкоголя. Пациентам, перенесшим инсульт, показана регулярная физическая активность. От значительных физических нагрузок следует воздержаться, особенно в течение первого месяца заболевания, однако



постепенное увеличение нагрузок, регулярные пешие прогулки на свежем воздухе не противопоказаны. Положительный эффект от систематических физических нагрузок может быть обусловлен нормализацией массы тела и артериального давления, повышением толерантности к глюкозе, уменьшением содержания холестерина в сыворотке крови.

Кроме того, пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуется снизить избыточный вес, придерживаясь сбалансированного питания, ограничивая калорийность рациона и наращивая физическую активность.

Медикаментозная профилактика

Антигипертензивная терапия. Большинство пациентов, перенесших геморрагический и ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, нуждаются в приеме гипотензивных средств. Примерно треть повторных инсультов можно предупредить путем постепенной нормализации артериального давления.

Снижение частоты ишемического инсульта установлено при использовании в качестве антигипертензивных средств диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с диуретиком, но оно не подтверждено для бета-адреноблокаторов.

Целевой уровень артериального давления подбирается индивидуально. Рекомендуется снижать давление постепенно, в среднем на 10/5 мм рт. ст. После ишемического инсульта уровень артериального давления должен составлять не менее 120/80 мм рт. ст. [3, 4]. У пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, риск развития повторного инсульта повышается при систолическом артериальном давлении < 130 мм рт. ст. в случае одностороннего стеноза сонной артерии более 70% диаметра и при систолическом артериальном давлении < 150 мм рт. ст. в случае двустороннего

стеноза сонной артерии более 70% диаметра [5]. В этих случаях целесообразно оперативное вмешательство (каротидная эндартерэктомия или стентирование), после чего рекомендуется нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии. Если оперативное вмешательство не проводится, то у этих пациентов следует поддерживать систолическое артериальное давление в указанном диапазоне (не ниже 130 и 150 мм рт. ст. при одностороннем и двустороннем стенозе соответственно), чтобы не допустить уменьшения мозгового кровотока [5].

Выбор конкретного гипотензивного средства у больного, перенесшего инсульт, во многом определяется сочетанными заболеваниями (сахарный диабет, ишемической болезнью сердца и др.), при этом часто требуется комбинация нескольких антигипертензивных препаратов.

При некардиоэмболическом инсульте (атеротромботическом, лакунарном и инсульте с неясной причиной) в качестве антитромботической терапии рекомендуются антитромбоцитарные средства, при кардиоэмболическом инсульте – антикоагулянты.

Антитромбоцитарные средства. Терапию антитромбоцитарными средствами (преимущественно аспирином) начинают уже в первый день ишемического инсульта. Хотя вопрос о сроках не изучен в достаточной степени, лучше всего назначать антикоагулянты сразу после транзиторной ишемической атаки и в первые 14 дней с момента ишемического инсульта. Однако при неконтролируемой артериальной гипертензии или инфаркте больших размеров (с вероятной его геморрагической трансформацией) курс лечения можно провести позже.

Среди антитромбоцитарных средств наиболее часто используются ацетилсалициловая кислота (аспирин), клопидогрел, тиклопидин, комбинированный препарат ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола.

Регулярный прием аспирина снижает риск развития нефатального инсульта на 28% и фатального инсульта на 16%, риск возникновения различных сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, сосудистой смерти) – в среднем на 13% [6]. Для предупреждения повторного ишемического инсульта рекомендуется принимать аспирин в дозе от 75 до 325 мг/сут, аспирин в более высоких дозах не усиливает профилактическое действие, но повышает риск желудочно-кишечных расстройств и кровотечений [6].

Схема приема тиклопидина (Тиклида), производного тиенопиридина, – 250 мг два раза в сутки. Примерно в 2% случаев может развиваться нейтропения, что требует регулярного контроля общего анализа крови (каждые две недели в течение первых трех месяцев лечения) и в случае положительного результата отмены препарата.

Клопидогрел (Плавикс, Плагрил) – производное тиенопиридина химически сходно с тиклопидином, но вызывает меньше побочных эффектов. В связи с этим европейские эксперты для предупреждения повторного ишемического инсульта рекомендуют применять из тиенопиридинов только клопидогрел [3]. Клопидогрел назначается в дозе 75 мг один раз в сутки. Он в большей степени, чем аспирин, снижает риск развития повторного инсульта, особенно у пациентов с мультифокальными проявлениями атеросклероза (поражением периферических артерий нижних конечностей, ишемической болезнью сердца). В последние годы у больных с малым инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе обсуждается применение комбинации клопидогрела (75 мг/сут) и аспирина (50–100 мг/сут) в течение 6–12 месяцев с последующим переходом на прием только аспирина или только клопидогрела [7].

Дипиридамола замедленного высвобождения (200 мг) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (25 мг) (Агренокс) для

Неврология



вторичной профилактики ишемического инсульта принимается два раза в сутки. Эта комбинация имеет небольшое преимущество над монотерапией ацетилсалициловой кислотой в отношении снижения риска развития повторного ишемического инсульта.

Антикоагулянты. Среди антикоагулянтов наиболее часто применяется варфарин, который рекомендуется для вторичной профилактики ишемического инсульта пациентам с фибрилляцией предсердий, внутрисердечным тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ишемического инсульта. В этой группе пациентов варфарин больше, чем аспирин, снижает риск развития повторного инсульта и системной эмболии. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение, поддерживая его на уровне 2–3.

В течение последних десяти лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с фибрилляцией предсердий изучалась эффективность новых пероральных антикоагулянтов – апиксабана [8], дабигатрана [9], ривароксабана [10], эдоксабана [11] по сравнению с варфарином. Значительная часть пациентов, включенных в эти исследования, ранее перенесли ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, поэтому принимали антикоагулянты с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистого события. Эти исследования показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики ишемического инсульта и других артериальных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска кровотечений, особенно внутрисердечных [8–11]. На основании результатов этих исследований в большинстве стран мира, включая нашу страну, при неклапанной фибрилляции предсердий

были рекомендованы к применению дабигатран (Прадакса) по 150 или 110 мг два раза в сутки, ривароксабан (Ксарелто) по 20 мг/сут и апиксабан (Эликвис) по 5 мг два раза в сутки.

Статины. Прием статинов рекомендуется пациентам, перенесшим некардиоэмболический ишемический инсульт либо транзиторную ишемическую атаку [3, 4, 7]. Назначение статинов при ишемическом инсульте, вызванном кардиальной эмболией или неясными причинами, показано в случае сочетанной ишемической болезни сердца, сахарного диабета, высокого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Аторвастатин (Липримар) используется по 20–80 мг/сут, симвастатин (Зокор) – 20–40 мг/сут, чтобы достичь уровня холестерина липопротеинов низкой плотности 2,5 ммоль/л и ниже. Применение статинов в дозах выше стандартных, например 80 мг аторвастатина вместо 20 мг, может привести к дополнительному снижению риска развития инсульта, что особенно важно у пациентов с высоким риском развития повторного ишемического инсульта.

Хирургическое вмешательство

Каротидная эндартерэктомия рекомендуется при выраженном стенозе (сужении 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне заинтересованного полушария в ранние сроки (лучше в первые две недели), но не позднее шести месяцев с момента ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки [3, 4, 7]. Каротидная эндартерэктомия может быть использована и при умеренном стенозе (сужении 50–69% диаметра) внутренней сонной артерии при наличии дополнительных факторов риска инсульта (например, мужской пол) и отсутствии выраженных сочетанных заболеваний. Каротидную эндартерэктомию должны проводить опытные хирурги, у которых периоперативная заболеваемость и смертность не превышают 6%. Эффективность каротидной эн-

дартерэктомии зависит от срока выполнения операции [12]. Она максимально эффективна в ранние сроки (в первый месяц с момента ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки). При увеличении срока с момента ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки эффективность каротидной эндартерэктомии резко снижается.

Каротидное стентирование не обладает преимуществами по сравнению с каротидной эндартерэктомией у больных, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку и имеющих стеноз внутренней сонной артерии [3, 4, 7]. При стентировании сонных артерий лучшие результаты отмечаются в тех случаях, когда применяется устройство (ловушка) для предупреждения возможной артерио-артериальной эмболии. Каротидное стентирование должны проводить опытные хирурги, у которых периоперативная заболеваемость и смертность не превышают 4%.

Эффективность вторичной профилактики ишемического инсульта значительно возрастает, когда используются все возможные средства вторичной профилактики ишемического инсульта позволяет существенно снизить риск развития повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Лечение спастичности

Спастичность отмечается у 65% пациентов, имеющих двигательные нарушения после перенесенного инсульта [13, 14]. Она обычно нарастает в паретичных конечностях в течение нескольких недель и месяцев с момента инсульта. Сравнительно редко наблюдается спонтанное уменьшение спастичности, чаще всего при восстановлении двигательных функций [14]. У многих пациентов с гемипарезом или монопарезом спастичность ухудшает двигательные функции, потому что повышение мышечного тонуса способно усилить мышечную слабость. Кроме того, спастичность способствует разви-

Неврология



тию контрактуры и деформации конечности, затрудняет уход за обездвиженным больным и иногда сопровождается болезненными мышечными спазмами [14].

Максимально быстро утраченные двигательные функции восстанавливаются в течение двух-трех месяцев с момента инсульта, в дальнейшем темпы восстановления значительно снижаются. Спустя год после инсульта вероятность уменьшения степени пареза очень мала. Однако возможно улучшить двигательные функции путем тренировки равновесия и ходьбы, использования специальных приспособлений для передвижения и средств, корректирующих повышенный мышечный тонус в паретичных конечностях.

При выраженной спастичности функциональная активность конечности в среднем хуже, чем у больных с легкой спастичностью [14]. Вместе с тем при выраженной степени пареза спастичность в мышцах ноги может облегчать стояние и ходьбу, а уменьшение мышечного тонуса способно привести к ухудшению двигательной функции. Кроме того, при минимальных движениях в конечности больные могут не ощутить улучшения двигательных функций после снижения спастичности. Это обосновывает необходимость лечения только в тех случаях, когда спастичность ухудшает двигательные функции больного, затрудняет уход за ним или служит причиной его дискомфорта.

Лечение постинсультной спастичности направлено на улучшение функциональных возможностей паретичных конечностей. К сожалению, его результаты, как правило, сводятся к уменьшению боли и дискомфорту, связанному с высоким мышечным тонусом, облегчению ухода за парализованным пациентом или устранению имеющегося косметического дефекта, вызванного спастичностью.

Перед тем как начать лечение пациента с постинсультной спастичностью, необходимо определить достижимые цели в каждом конкретном случае (улучшение дви-

гательных функций, купирование болезненных спазмов, облегчение ухода за пациентом и др.) и обсудить их с пациентом и (или) его родственниками [14, 15]. Если начать терапию в ранние сроки с момента инсульта, вызвавшего спастический парез, то можно достичь хороших результатов. Это связано с тем, что лечение может привести к существенному улучшению двигательных функций, предотвратив формирование контрактур и повысив эффективность реабилитации в период максимальной пластичности центральной нервной системы. При длительном сроке заболевания шанс существенно улучшить двигательные функции невелик, однако можно значительно облегчить уход за больным и устранить дискомфорт, вызванный выраженной парез в конечности, тем выше вероятность того, что терапия улучшит двигательные функции [14, 15].

Немедикаментозные методы

Лечебная гимнастика (основа физиотерапии) благодаря тренировке паретичных конечностей и предотвращению контрактур считается наиболее эффективным методом при постинсультном спастическом гемипарезе. В качестве методов физиотерапии используют лечение положением, обучение пациентов стоянию, сидению, ходьбе (с помощью дополнительных средств и самостоятельно), бинтование конечности, ортопедические аппараты, тепловые воздействия на спастичные мышцы, а также электрическую стимуляцию определенных мышечных групп, например разгибателей пальцев кисти или передней большеберцовой мышцы [16].

Пациентам с выраженной спастичностью в сгибателях верхних конечностей не рекомендуются интенсивные упражнения, которые могут значительно усилить мышечный тонус: сжимание резинового кольца или мяча, тренировки с эспандером для развития сгибательных движений в локтевом суставе.

Массаж мышц паретичных конечностей, имеющих высокий тонус, возможен только в виде легкого поглаживания. В мышцах-антагонистах, напротив, можно использовать растирание и неглубокое разминание в более быстром темпе. В отечественной практике пациентам, имеющим постинсультный спастический гемипарез, в составе комплексного лечения достаточно часто назначается иглорефлексотерапия. Контролируемые исследования, проведенные за рубежом, не показывают достоверной эффективности этого метода [17]. Однако по данным последнего метаанализа, проведенного корейскими специалистами, иглорефлексотерапия позволяет уменьшить спастичность и даже улучшить функциональное состояние паретичных конечностей [18].

Миорелаксанты

В качестве лекарственных средств, принимаемых внутрь, для лечения спастичности различного генеза рекомендуются тизанидин, баклофен, dantrolene (дантролен) и бензодиазепины (преимущественно диазепам). Основанием для назначения этих антиспастических средств (или миорелаксантов) служат результаты двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, показавших безопасность и эффективность этих лекарственных средств [14, 15]. Отметим, что dantrolene (дантролен) в качестве лекарственного средства в России не зарегистрирован. В отечественной клинической практике применяется толперизон, который доступен еще в некоторых государствах, но не зарегистрирован в США и многих других странах.

Антиспастические средства, уменьшая мышечный тонус, могут улучшить двигательные функции, снять болезненные мышечные спазмы, усилить действие лечебной физкультуры и вследствие этого предупредить развитие контрактур, облегчить уход за обездвиженным пациентом. При легкой степени спастичности терапия миорелаксантами может привести



к значительному положительному эффекту, но при выраженной спастичности могут потребоваться большие дозы миорелаксантов, которые часто сопровождаются развитием нежелательных явлений. Лечение миорелаксантами начинают с минимальной дозы, которую затем медленно повышают для достижения эффекта.

Баклофен (Баклосан) оказывает антиспастическое действие преимущественно на спинальном уровне. Препарат представляет собой аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Он связывается с пресинаптическими ГАМК-рецепторами, уменьшая выделение возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата) и подавляя моно- и полисинаптическую активность на спинальном уровне, что и вызывает снижение спастичности. Препарат оказывает также умеренное центральное анальгезирующее действие. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови достигается через два-три часа после приема. Баклофен используется при спинальной спастичности (спинальная травма, рассеянный склероз), реже при постинсультной или другой церебральной спастичности. Он эффективен при болезненных мышечных спазмах. Начальная доза составляет 5–15 мг/сут (в один или три приема), затем ее увеличивают на 5 мг каждый день до получения желаемого эффекта, препарат принимают во время еды. Максимальная доза баклофена для взрослых составляет 60–75 мг/сут. У пациентов, перенесших инсульт и имеющих спастический гемипарез или парез руки либо ноги, использование баклофена ограничено из-за возникающих побочных эффектов в период лечения. Как правило, это сонливость и мышечная слабость, которые могут привести к ухудшению двигательных функций и даже падениям. Иногда возникают тошнота, запор, диарея, артериальная гипотония. Требуется осторожность при назначении препарата больным пожилого возраста.

Баклофен можно вводить интратекально с помощью специальной помпы при спинальной спастичности, вызванной перенесенной спинальной травмой или рассеянным склерозом. Имеется положительный опыт применения баклофена интратекально и при постинсультной спастичности [23]. В нашей стране у больных, перенесших инсульт, этот метод используется редко во многом из-за его высокой стоимости.

Тизанидин (Сирдалуд) – миорелаксант центрального действия, агонист альфа-2-адренергических рецепторов. Препарат снижает спастичность, подавляя полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга. Это может быть следствием угнетения высвобождения возбуждающих аминокислот и активации глицина, подавляющего возбудимость интернейронов спинного мозга. Сирдалуд оказывает также умеренное центральное анальгезирующее действие. Имеются данные, что тизанидин подавляет высвобождение субстанции Р из небольших чувствительных афферентных волокон, что способствует снижению тонуса мышц флексоров и экстензоров, а также уменьшению болезненных мышечных спазмов. Сирдалуд эффективен при церебральной и спинальной спастичности, а также при болезненных мышечных спазмах. При приеме внутрь максимальная концентрация тизанидина в крови достигается через час, прием пищи не влияет на его фармакокинетику. Начальная доза препарата составляет 2–6 мг/сут в один или три приема, средняя терапевтическая доза – 12–24 мг/сут, максимальная доза – 36 мг/сут. В качестве побочных эффектов могут отмечаться сонливость, сухость во рту, головокружение и незначительное снижение артериального давления.

Эффективность тизанидина (Сирдалуда) у пациентов с постинсультной спастичностью убедительно показана в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов, которые перенесли инсульт более шести месяцев назад и имели выражен-

ную спастичность [19]. Лечение начинали с 2 мг на ночь, затем дозу увеличивали каждые семь дней на 2 мг до 16 мг/сут в три приема, потом дозу увеличивали по 2 мг каждые три-четыре дня, стараясь достичь дозы 36 мг/сут в три приема. Если пациент плохо переносил увеличение дозы из-за появления побочных эффектов, то его оставляли на прежней дозе в течение еще одной недели, а затем продолжали наращивание. Результаты проведенного исследования показали значительное снижение спастичности в процессе лечения, к 16-й неделе она уменьшилась на $2,80 \pm 0,47$ балла по шкале Эшурта ($p < 0,0001$) в сравнении с исходной, при этом у пациентов не отмечено какого-либо снижения мышечной силы в паретичных конечностях. Авторы исследования отметили высокую эффективность и безопасность применения тизанидина (Сирдалуда) у пациентов с постинсультной спастичностью. Особенно они подчеркнули тот факт, что, снижая мышечный тонус и связанную со спастичностью боль, тизанидин не уменьшает мышечной силы и повышает функциональные возможности пациентов. По мнению авторов, среди принимаемых внутрь миорелаксантов Сирдалуд является средством первого выбора для лечения постинсультной спастичности.

В настоящее время широко используется форма тизанидина в виде капсул по 6 или 12 мг с модифицированным высвобождением (Сирдалуд МР). Сравнительные исследования Сирдалуда МР с модифицированным высвобождением и обычного Сирдалуда у пациентов со спастичностью различного происхождения показали сходную клиническую эффективность этих форм [20]. Благодаря замедленному высвобождению появилась возможность принимать препарат один раз в сутки, что дает значительное преимущество, поскольку повышает приверженность пациентов лечению.

Сравнительное изучение баклофена и тизанидина показывает некоторое преимущество тизанидина



(Сирдалуда) как по выраженности антиспастического действия, так и по меньшему числу побочных эффектов [21, 22].

Проведенный анализ 20 исследований, посвященных сравнению эффективности различных антиспастических средств при разнообразных, сопровождающихся спастичностью неврологических заболеваниях показал, что тизанидин, баклофен и диазепам примерно в одинаковой степени способны уменьшить спастичность, но тизанидин (Сирдалуд) эффективнее других антиспастических средств в отношении снижения клонусов [22]. В отличие от баклофена тизанидин (Сирдалуд) не вызывает ослабления мышечной силы, он лучше переносится пациентами, чем баклофен и диазепам, побочные эффекты на фоне его приема реже становятся причиной прекращения лечения [22].

Толперизона гидрохлорид (Мидокалм) оказывает преимущественно центральное миорелаксирующее действие. Снижение спастичности при приеме препарата связывается с угнетающим влиянием на каудальную часть ретикулярной фармации, подавлением спинномозговой рефлекторной активности, центральными Н-холинолитическими свойствами. Препарат оказывает умеренное центральное анальгезирующее действие и легкое сосудорасширяющее влияние. Терапию толперизона гидрохлоридом начинают с 150 мг/сут в один или три приема и постепенно увеличивают дозу (у взрослых обычно до 300–450 мг/сут) до получения эффекта. Толперизона гидрохлорид применяется для лечения и церебральной, и спинальной спастичности, а также для уменьшения болезненных мышечных спазмов. Может

вызывать побочные эффекты (сонливость, мышечная слабость, артериальная гипотония).

Ботулинический токсин

У пациентов, перенесших инсульт и имеющих локальную спастичность в паретичных мышцах, можно использовать ботулинический токсин типа А, или ботулотоксин (Ботокс, Диспорт, Ксеомин) [23]. Ботулинический токсин показан, если у пациента, перенесшего инсульт, имеется мышца с повышенным тонусом без контрактуры, а также отмечаются боль, мышечные спазмы, снижение объема движений и нарушение двигательной функции, связанные со спастичностью этой мышцы [14, 15, 23]. Действие ботулинического токсина при внутримышечном введении вызвано блокированием нервно-мышечной передачи вследствие подавления высвобождения нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель.

Клинический эффект после инъекции ботулинического токсина наблюдается спустя несколько дней и сохраняется в течение двух – шести месяцев, после чего может потребоваться повторная инъекция. Результаты лечения выше при введении ботулинического токсина в ранние сроки (до года) с момента заболевания и легкой степени пареза конечности.

В плацебоконтролируемых исследованиях показана достоверная эффективность ботулинического токсина у пациентов с постинсультной спастичностью в руке [24]. В исследовании BEST 273 пациента с постинсультной спастичностью были рандомизированы на лечение ботулотоксином типа А или получение плацебо в сочетании со стандартной терапией [25]. Установлено, что в группе ботулинического

токсина типа А, достоверно чаще, чем в группе плацебо, снижалась спастичность и восстанавливались основные навыки самообслуживания (умывание, одевание, прием пищи и др.). Положительный эффект отмечен и в другом исследовании, в которое были включены 463 пациента, перенесших инсульт и имеющих спастичность руки [26]. Оптимальный срок введения ботулинического токсина при постинсультной спастичности, по-видимому, составляет 2–12 месяцев с момента заболевания. В этот период с наибольшей вероятностью произойдет восстановление двигательных функций, сформируется новый стереотип движений, вызванный утратой ряда двигательных функций. Однако получить результат от использования ботулинического токсина возможно и в более отдаленные сроки с момента заболевания. Лечение ботулиническим токсином больных с постинсультным гемипарезом в ряде случаев позволяет не только значительно уменьшить спастичность, но и улучшить качество жизни больных. Следует отметить, что применение ботулинического токсина у больных, перенесших инсульт, всегда должно сочетаться с физиотерапией (лечебной гимнастикой) и социальной адаптацией.

Заключение

Ведение больных, перенесших инсульт, – это актуальная медицинская и социальная проблема. Внедрение в клиническую практику современных методов профилактики инсульта и лечения последствий инсульта позволит существенно снизить смертность от инсульта, ускорить восстановление и улучшить качество жизни больных. *

Литература

1. Сковрцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт // Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Сковрцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-медиа, 2009. С. 592–615.
2. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
3. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
4. Furie 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.
5. Rothwell P.M., Howard S.C., Spence J.D. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease // *Stroke*. 2003. Vol. 34. № 11. P. 2583–2590.
 6. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. 2002. Vol. 324. № 7329. P. 71–86.
 7. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2014. Vol. 45. № 7. P. 2160–2236.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 22. P. 2093–2104.
 12. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery // *Lancet*. 2004. Vol. 363. № 9413. P. 915–924.
 13. McGuire J.R., Harvey R.L. The prevention and management of complications after stroke // *Phys. Med. Rehabil. Clin. North Am.* 1999. Vol. 10. № 4. P. 857–874.
 14. Sunnerhagen K.S., Olver J., Francisco G.E. Assessing and treating functional impairment in poststroke spasticity // *Neurology*. 2013. Vol. 80. Suppl. 2. № 3. P. S35–44.
 15. Ward A.B. A summary of spasticity management: a treatment algorithm // *Eur. J. Neurol.* 2002. Vol. 9. Suppl. 1. P. 48–52.
 16. Bayram S., Sivrioglu K., Karli N., Ozcan O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2006. Vol. 85. № 1. P. 75–81.
 17. Fink M., Rollnik J.D., Bijak M. et al. Needle acupuncture in chronic poststroke leg spasticity // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004. Vol. 85. № 4. P. 667–672.
 18. Lim S.M., Yoo J., Lee E. et al. Acupuncture for spasticity after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2015. Vol. 2015. ID 870398.
 19. Gelber D.A., Good D.C., Dromerick A. et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke // *Stroke*. 2001. Vol. 32. № 8. P. 1841–1846.
 20. Hutchinson D.R. Modified release tizanidine: a review // *J. Int. Med. Res.* 1989. Vol. 17. № 6. P. 565–573.
 21. Lataste X., Emre M., Davis C., Groves L. Comparative profile of tizanidine in the management of spasticity // *Neurology*. 1994. Vol. 44. № 11. Suppl. 9. P. 53–59.
 22. Wallace J.D. Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine // *Neurology*. 1994. Vol. 44. № 11. Suppl. 9. P. 60–69.
 23. Francisco G.E., Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003. Vol. 84. № 8. P. 1194–1199.
 24. Bakheit A.M., Thilmann A.F., Ward A.B. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke // *Stroke*. 2000. Vol. 31. № 10. P. 2402–2406.
 25. Ward A.B., Wissel J., Borg J. et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST) // *J. Rehabil. Med.* 2014. Vol. 46. № 6. P. 504–513.
 26. Turner-Stokes L., Fheodoroff K., Jacinto J., Maisonobe P. Results from the Upper Limb International Spasticity Study-II (ULISII): a large, international, prospective cohort study investigating practice and goal attainment following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical management // *BMJ Open*. 2013. Vol. 3. № 6. ID e002771.

Management of Post-Stroke Patients with Spasticity

V.A. Parfenov

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir Anatolyevich Parfenov, vladimirparfenov@mail.ru

Issues on preventing repeated stroke and management of patients with post-stroke spasticity. It is noted that a combined secondary prophylaxis of ischemic stroke (non-medicated and medicated therapy, surgical intervention) allows to substantially lower a risk of developing a repeated stroke and other cardiovascular diseases. Efficacy of therapeutic exercises, muscle relaxants and botulinum toxin-containing drugs in management of patients with post-stroke spasticity are discussed. It is emphasized introduction of modern methods for preventing stroke and treating post-stroke sequelae allows to significantly lower stroke-related mortality, accelerate recovery and improve patients' quality of life.

Key words: secondary stroke-related prophylaxis, antihypertensives, antithrombotic agents, statins, muscle relaxants, tizanidine, type A botulinum toxin

Входит в перечень ЖНВЛП¹

Сирдалуд® (Тизанидин)

Миорелаксант центрального действия с анальгезирующим эффектом²

Dr.Reddy's



- ✓ **Болезненный мышечный спазм²**
- ✓ **Спаستичность при неврологических заболеваниях²**



Краткое описание

Сирдалуд® (SIRDALUD®)

Сирдалуд® МР (SIRDALUD® MR)

Регистрационный номер. П N012947/01 от 03.08.2010., ЛС-002605 от 04.11.2011

Лекарственная форма. СИРДАЛУД®. Таблетки (1 таблетка содержит 2 или 4 мг тизанидина в форме гидрохлорида).

СИРДАЛУД® МР. Капсулы с модифицированным высвобождением (1 капсула содержит 6 мг тизанидина в форме гидрохлорида)

Показания. СИРДАЛУД® и СИРДАЛУД® МР. *Спастичность скелетных мышц при неврологических заболеваниях*, например, при рассеянном склерозе, хронической миелопатии, дегенеративных заболеваниях спинного мозга, последствиях нарушений мозгового кровообращения и детском церебральном параличе (пациенты старше 18-ти лет).

СИРДАЛУД®. *Болезненный мышечный спазм*, связанный со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника (шейный и поясничный синдромы), а также возникающий после хирургического вмешательства, например, по поводу грыжи межпозвоночного диска или остеоартроза тазобедренного сустава.

Способ применения и дозы. *Болезненный мышечный спазм:* СИРДАЛУД®: от 2 до 4 мг 3 раза в сутки.

Спастичность скелетных мышц, вызванная неврологическими заболеваниями: СИРДАЛУД®: начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенных на 3 приема. Затем дозу постепенно увеличивают до достижения оптимального терапевтического эффекта (12 - 24 мг в сутки). Не следует превышать суточную дозу 36 мг.

СИРДАЛУД® МР: начальная доза составляет 6 мг в сутки; при необходимости суточную дозу можно постепенно увеличивать - на 6 мг с интервалами 3-7 дней до максимальной - 24 мг/сут.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к тизанидину или к любому другому компоненту препарата. Выраженные нарушения функции печени. Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин или ципрофлоксацин.

Предосторожности. При применении тизанидина возможно развитие выраженного снижения АД (в отдельных случаях вплоть до коллапса и потери сознания). Не следует резко отменять терапию тизанидина, дозу препарата снижают постепенно.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Сирдалуда с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цисплатин, амитриптилин, азитромицин). Необходимо проводить контроль функции печени у больных, получающих тизанидин в суточной дозе 12 мг и выше. При наличии клинических признаков нарушения функции печени, а также при стойком повышении активности печеночных трансаминаз в плазме крови (выше верхней границы нормы в 3 раза и более), применение тизанидина следует прекратить. Соблюдать осторожность у больных с нарушениями функции почек, а также у пациентов в возрасте старше 65 лет. Не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет. Тизанидин может применяться в период беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода. При развитии головокружения или снижения АД на фоне терапии тизанидином следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами. СИРДАЛУД®: Не рекомендуется пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, тяжелая лактазная недостаточность, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Взаимодействие. Не рекомендуется одновременное применение с мощными ингибиторами CYP1A2, такими как некоторые антиаритмические средства (амиодарон, мексилетин, пропafenон), циметидин, некоторые фторхинолоны (эноксаин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, оральные контрацептивы и тиклопидин. Следует с осторожностью применять совместно с препаратами, удлиняющими интервал QT, антигипертензивными средствами, включая диуретики; седативными препаратами; снотворными и антигистаминными препаратами, рифампицином, никотином, алкоголем и другими агонистами альфа2-адренорецепторов.

Побочное действие. При приеме в малых дозах, рекомендуемых для облегчения болезненного мышечного спазма: сонливость, утомляемость, головокружение, сухость во рту, тошнота, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение АД. При приеме более высоких доз, рекомендуемых для лечения спастичности, могут также наблюдаться: мышечная слабость, бессонница, расстройство сна, галлюцинации, снижение артериального давления, брадикардия, гепатит и печеночная недостаточность. Побочные реакции, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде: галлюцинации, спутанность сознания, головокружение, обмороки, затуманивание зрения, гепатит, печеночная недостаточность, астеня. При резкой отмене терапии тизанидином отмечалось развитие тахикардии и повышение АД, в отдельных случаях могущее привести к острому нарушению мозгового кровообращения.

Формы выпуска. СИРДАЛУД®: Таблетки 2 мг по 30 шт. в упаковке. Таблетки 4 мг по 30 шт. в упаковке. СИРДАЛУД® МР: Капсулы с модифицированным высвобождением 6мг по 10, 20 и 30 капсул в упаковке.

Примечание для врача. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Сирдалуд®: НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС САГЛИК ГИДА ВЕ ТАРИМ ЮРЮНЛЕРИ САНАЙ ВЕ ТИКАРЕТ А.С., ТУРЦИЯ Сирдалуд® МР: НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМАСЬЮТИКА С.А. ИСПАНИЯ

¹ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. № 2782-р.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сирдалуд® МР № рег.уд.П N0112947.01 от 03.08.2010.

Dr.Reddy's

Полную информацию о препарате Сирдалуд Вы можете получить в ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1; Тел./факс: (495) 783 2901; www.drreddys.ru

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

ООО «Новартис Фарма»: 125315 Москва, Ленинградский пр-д, 72, корп. 3; Тел.: (7 495) 967 1270; факс: (7 495) 967 1268; www.novartis.ru

431556/SIR/A4/08.15/2000

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

Реклама.



Нейропротективные препараты в комплексной терапии сосудистых когнитивных расстройств

Н.В. Вахнина, Е.Ю. Суслова

Адрес для переписки: Наталья Васильевна Вахнина, nvakhnina71@mail.ru

В статье рассмотрены основные критерии диагностики и тактика ведения пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями различной степени выраженности. Особое внимание уделено лекарственным и нелекарственным терапевтическим методам, которые доказали свою эффективность в исследованиях.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, холина альфосцерат (Церебро)

Определение

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) – это нарушения когнитивных функций различной степени выраженности, сформировавшиеся вследствие инсульта и/или при длительно существующей сердечно-сосудистой патологии, которая не сопровождается развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Известно, что длительная неконтролируемая артериальная гипертензия может приводить к диффузным изменениям глубинных отделов белого вещества головного мозга (лейкоареозу), который в настоящее время рассматривается как нейровизуализационный коррелят хронической ишемии мозга [1, 2].

СКН проходят следующие стадии: бессимптомное сосудистое поражение головного мозга, легкие и затем умеренные СКН (они не влияют на повседневную жизнь пациента, работу, социальные и бытовые навыки) и финальная стадия – сосудистая деменция, которая значительно сказывается на привычном образе жизни больного [3].

Эпидемиология

По эпидемиологическим данным, заболеваемость инсультом в разных странах составляет от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год. В России этот показатель один из самых высоких в мире – до 3 случаев на 1000 населения в год. При этом считается, что боль-

шое количество ОНМК остается неучтенным. Среди выживших больных весьма высока частота инвалидизации: лишь у 20% лиц, перенесших ишемический инсульт, полностью восстанавливается работоспособность [4, 5]. Заболеваемость сосудистой деменцией, так же как и болезнью Альцгеймера, увеличивается с возрастом. Сосудистая деменция занимает второе место после болезни Альцгеймера в структуре деменции и отмечается у 1–4% людей в возрасте 65 лет [6–9]. В течение первого года после перенесенного ОНМК деменция формируется у 25–30% пациентов, у трети из них она является результатом декомпенсации или активации предшествующих нейродегенеративных изменений [3]. В странах Западной Европы и США сосудистая деменция диагностируется примерно у половины больных, госпитализированных по поводу деменции. Продолжительность жизни пациентов с сосудистой деменцией после постановки диагноза составляет около пяти лет, что меньше, чем при болезни Альцгеймера (около шести лет) [10].



Этиология и патогенез

Факторами риска инсульта и хронической ишемии головного мозга, а следовательно, и СКН являются одни и те же состояния: артериальная гипертензия, гиперлипидемия, атеросклероз, курение, ишемическая болезнь сердца, кардиальные аритмии, патология клапанов сердца, гиподинамия, ожирение, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляция, васкулиты.

Выделяют несколько патогенетических причин СКН [3]:

- гипоперфузия головного мозга. СКН возникают в результате нарушения системной гемодинамики и снижения церебральной перфузии (при острой сердечной недостаточности, выраженном продолжительном снижении артериального давления или объема циркулирующей крови);
- инфаркты в «стратегических» зонах головного мозга. К таким зонам относятся зрительные бугры, гиппокамп, полосатое тело, префронтальная лобная кора, область стыка височной, теменной и затылочной долей левого полушария. СКН развиваются в результате единичного инфаркта мозга, иногда даже небольшого по объему, который локализуется в стратегической для когнитивной деятельности зоне;
- геморрагический инсульт, поражающий специфическую зону головного мозга. СКН развиваются аналогично вышеописанному варианту, но связаны не с ишемическим, а с геморрагическим инсультом;
- повторные ОНМК с формированием крупных очагов. Эти СКН мультиинфарктной природы диагностируются в случаях крупноочаговых (так называемых территориальных) инфарктов головного мозга корково-подкорковой локализации;
- микроангиопатия, обусловленная, как правило, артериальной гипертензией. Это

подкорковый вариант СКН. В наибольшей степени страдают конечные сосуды малого калибра, кровоснабжающие подкорковое белое вещество головного мозга, ядра серого вещества, нарушаются их связи с лобной корой.

Кроме того, выделяют комбинированные формы, при которых СКН вызваны совокупностью нескольких причин.

При этом у пациентов с хронической недостаточностью кровоснабжения мозга имеются анамнестические или нейровизуализационные признаки перенесенных ОНМК, а у пациентов с инсультом – признаки хронической ишемии мозга [1].

Критерии диагностики

Об СКН можно говорить, если у пациента наблюдаются когнитивные нарушения, выходящие за рамки возрастной нормы, имеет место цереброваскулярное поражение, а также можно определить причинно-следственную связь между когнитивными нарушениями и сосудистым поражением головного мозга [3].

Диагностическими критериями сосудистой деменции согласно МКБ-10 являются наличие синдрома деменции, неравномерное поражение высших мозговых функций, клинические признаки очагового поражения головного мозга, клинические, анамнестические или нейровизуализационные признаки сосудистого поражения головного мозга (постинфарктные изменения, лейкоареоз) [3].

Клиническая картина

Клиническая картина постинсультных СКН может значительно различаться в зависимости от локализации очагов поражения мозга (постинфарктных изменений) и сопровождаться двигательными, речевыми, чувствительными или координаторными расстройствами.

При «подкорковой» сосудистой деменции преобладают симптомы лобно-подкорковой

В экспериментах на модели ишемии головного мозга под влиянием холина альфосцерата отмечалось снижение активности каспаз и прокаспаз, уменьшение потери фосфолипидов и образования полиненасыщенных жирных кислот, включая арахидоновую кислоту, а также замедление процессов перекисного окисления липидов

дисфункции (нарушение регуляции произвольной деятельности – способности выбора цели, устойчивости внимания, переключаемости) [3]. При сосудистом поражении головного мозга (остром или хроническом) нередко могут развиваться эмоционально-психические расстройства – так называемая сосудистая депрессия. Она формируется у 1/3 пациентов, имеющих в анамнезе ОНМК, и у около 2/3 пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения [3]. Качество жизни при сосудистой деменции несколько ниже, чем при других вариантах когнитивных нарушений, из-за наличия очаговой неврологической симптоматики вследствие ОНМК (парезы, расстройства чувствительности и координации и др.) [11]. Непосредственной причиной летального исхода у таких пациентов являются пневмония, инсульт (нередко повторный) или инфаркт миокарда [7].

Лечение

Ведение пациентов с СКН и сосудистой деменцией прежде всего включает в себя лечение основной патологии, которая привела к сосудистому поражению головного мозга, и борьбу с модифицируемыми факторами риска повторных инсультов [12]. Эффективность терапии выше всего на начальных стадиях про-



цесса и снижается при усугублении морфологического дефекта [9]. Первоочередные направления профилактики ишемического инсульта, СКН и сосудистой деменции – это нормализация артериального давления и уровня липидов, изменение образа жизни, нейрометаболическая терапия, назначение антиагрегантов или антикоагулянтов, а также по необходимости ацетилхолинергических и глутаматергических препаратов, лечение сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, сердечной недостаточности и др.).

Контроль артериального давления – одно из наиболее значимых и эффективных направлений вторичной профилактики ишемического инсульта и прогрессирования СКН [12]. В ряде крупных рандомизированных исследований показано, что нормализация артериального давления не только позволяет снизить вероятность повторного инсульта, но и способствует замедлению темпа прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений и уменьшению риска развития сосудистой деменции.

Эффективными нелекарственными методами снижения артериального давления считаются уменьшение потребления соли с пищей, а при избыточном весе – уменьшение калорийности пищи, регулярные физические нагрузки для снижения массы тела и поддержание желаемой массы тела. Наиболее полезны и безопасны пешие прогулки на свежем воздухе и лечебная гимнастика. Если вследствие двигательных нарушений пациент не может передвигаться после инсульта, то ему следует рекомендовать выполнять регулярный комплекс физических упражнений в домашних условиях, в том числе в постели.

Большим с артериальной гипертензией с назначают различные антигипертензивные средства с учетом сопутствующих заболеваний. В настоящее время в качестве наиболее эффективных

средств вторичной профилактики церебрального инфаркта рассматриваются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл, эналаприл, лизиноприл) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны). Возможно сочетание нескольких групп антигипертензивных препаратов, например ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика. Исследование PROGRESS показало, что у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, прием комбинации периндоприла 4 мг/сут и индапамида 2,5 мг/сут в течение четырех лет уменьшал риск развития повторного инсульта в среднем на 28% [13, 14]. Целевые цифры артериального давления у пациентов при отсутствии гемодинамически значимого стеноза магистральных артерий головы (менее 70%) составляют не более 130/85 мм рт. ст. независимо от исходного «рабочего» артериального давления. При наличии более грубого стеноза хотя бы одной магистральной артерии головы пациента должен проконсультировать ангиохирург для решения вопроса о возможном хирургическом лечении (проведение каротидной эндартерэктомии или стентирования). Пациентам с атеросклеротическим поражением целесообразно назначать антитромбоцитарные средства с доказанной антиагрегантной активностью: ацетилсалициловую кислоту 75–300 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 25 мг в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения 200 мг. В нескольких крупных исследованиях клопидогрел демонстрировал эффективность, более высокую по сравнению с ацетилсалициловой кислотой и соотносимую с комбинацией ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола [12, 15].

С целью профилактики СКН у больных с мерцательной аритмией и клапанными пороками, а также у пациентов, перенесших

кардиоэмболический инсульт, применяются пероральные антикоагулянты. Препаратом выбора в течение многих лет был варфарин. При приеме варфарина для минимизации риска геморрагических осложнений необходимо один раз в две недели контролировать уровень международного нормализованного отношения (норма – в диапазоне от 2 до 3) и корректировать дозу препарата [3, 15]. В последние годы активно разрабатывались и исследовались оральные антикоагулянты, не требующие регулярного контроля показателей и не уступающие по своей эффективности варфарину: дабигатран, ривароксабан и апиксабан [15, 16].

Коррекция дислипидемии требует назначения препаратов из группы статинов (розувастатина, аторвастатина, симвастатина) на длительный срок. Статины также достоверно снижают вероятность развития ОНМК и инфаркта миокарда у больных, страдающих ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом или перенесших ишемический инсульт даже в отсутствие высокого уровня холестерина в крови [1, 3, 12, 13, 16]. Некоторыми исследователями в последнее время обсуждается вопрос использования статинов для профилактики сосудистой деменции [3].

Пациентам с сосудистой деменцией показаны ацетилхолинергические (галантамин, ривастигмин, донепизил, ипидакрин) и глутаматергические (мемантин) препараты. На фоне применения данных лекарственных средств отмечается уменьшение когнитивных и других нервно-психических расстройств. Механизмы действия мемантина связывают либо с влиянием непосредственно на скорость прогрессирования сосудистого поражения головного мозга, либо с замедлением развития сопутствующих дегенеративных (альцгеймеровских) изменений в рамках смешанной деменции. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы уменьшают холинергический



дефицит, возникающий на фоне поражения центральных холинергических структур. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний у пациента, переносимостью данного лекарственного препарата [1, 11, 17, 18]. Для улучшения памяти и других когнитивных функций пациентам с умеренными и легкими СКН рекомендуется обеспечивать достаточную умственную нагрузку, тренировать память, а также медикаментозное лечение.

Длительно изучается целесообразность проведения при СКН нейропротективной терапии, которая направлена на уменьшение эффектов патологических процессов, протекающих в веществе мозга при его ишемии. К таким процессам относят активацию возбуждающих аминокислот и внутриклеточных протеаз, выход кальция во внеклеточное пространство, апоптоз, повреждение клеточных мембран. В экспериментальных исследованиях *in vitro* или на животных получены данные об эффективности многих лекарственных средств, однако для большинства из них крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований не проводилось.

Возможности нейроремедиационной терапии

В отечественной неврологической практике при СКН активно используются нейроремедиационные средства: гинкго билоба (120 мг/сут), пирацетам (по 1200–2400 мг/сут), холина альфосцерат (1200 мг/сут), винпоцетин (30 мг/сут), цитиколин (1000 мг/сут) и др.

К наиболее широко применяемым препаратам относится холина альфосцерат (Церебро). Церебро содержит защищенный холин, который высвобождается в организме под воздействием ферментов. В головном мозге холин повышает образование ацетилхолина – одного из основ-

ных медиаторов возбуждения, улучшает передачу нервных импульсов в ацетилхолинергических нейронах. При расщеплении холина альфосцерата ферментами помимо холина образуется глицерофосфат, который в свою очередь является предшественником фосфолипидов мембран нейронов. Последние при острой или хронической ишемии разрушаются, образуя жирные кислоты и токсичные свободные радикалы. Глицерофосфат, стимулируя образование фосфатидилхолина, способствует восстановлению фосфолипидного состава мембран нейронов и повышению их пластичности [19–22].

Холина альфосцерат (Церебро) способен проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря своей электрической нейтральности. В экспериментах на модели ишемии головного мозга под влиянием холина альфосцерата отмечалось снижение активности каспаз и прокаспаз, уменьшение потери фосфолипидов и образования полиненасыщенных жирных кислот, включая арахидоновую кислоту, а также замедление процессов перекисного окисления липидов [22]. Благодаря этим свойствам препарат можно применять при заболеваниях, сопровождающихся недостаточностью ацетилхолина или нарушением холинергической передачи: ишемическом инсульте, субарахноидальном кровоизлиянии, хронических цереброваскулярных заболеваниях, деменции, черепно-мозговой травме [23].

В обзоре 13 неконтролируемых исследований эффективности холина альфосцерата при ишемическом инсульте и транзиторной ишемической атаке отмечались улучшение когнитивного статуса и функционального состояния пациентов, уменьшение неврологического дефицита, а также хорошая переносимость препарата [19]. Одно из исследований включало 2058 пациентов с инсультом или транзиторной ишемической

В обзоре 13 неконтролируемых исследований эффективности холина альфосцерата при ишемическом инсульте и транзиторной ишемической атаке отмечались улучшение когнитивного статуса и функционального состояния пациентов, уменьшение неврологического дефицита, а также хорошая переносимость препарата

атакой. Холина альфосцерат назначали в дозе 1000 мг/сут не позднее чем через десять дней после ОНМК внутримышечно или внутривенно и продолжали вводить в той же дозе в течение 28 дней, а далее еще на протяжении пяти месяцев – в дозе 1200 мг/сут [24]. На фоне применения холина альфосцерата наблюдались более быстрый регресс неврологического дефицита, достоверное уменьшение функционального ограничения повседневной деятельности и улучшение когнитивных функций [25].

В нашей стране проведено несколько исследований эффективности и безопасности холина альфосцерата. В одно из них было включено 90 пациентов (60 перенесших ишемический инсульт в течение предыдущих четырех – шести месяцев и 30 с хроническим ишемическим поражением головного мозга) [23]. Все больные помимо базисной терапии (антигипертензивные, антиагрегантные или антикоагулянтные, гиполипидемические средства) получали холина альфосцерат (Церебро) по 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней, далее перорально по 1200 мг/сут на протяжении шести недель. Состояние больных оценивалось до начала лечения, после окончания внутривенного введения препарата и после завершения приема Церебро. Использовались такие методы, как краткая шкала оценки



психического статуса, несколько методик оценки самочувствия, активности, настроения, шкала для оценки депрессии Гамильтона. В результате были отмечены явный ноотропный эффект препарата и уменьшение когнитивных и координаторных нарушений (более выражено у пациентов, перенесших инсульт). Серьезных нежелательных явлений, требовавших проведения дополнительных мер, зафиксировано не было.

В другом исследовании принимали участие 800 пациентов, которые получали базисную терапию и холина альфосцерат или плацебо в течение трех месяцев после развития ишемического инсульта. На фоне активной терапии отмечались достоверно более выраженное улучшение по шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale) и уменьшение степени инвалидизации по шкале Рэнкина по сравнению с плацебо. Авторы также обратили внимание на тенденцию к более быстрому регрессу объема ишемического очага на фоне применения Церебро по сравнению с плацебо [25].

В двойном слепом многоцентровом исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 56 лет до 91 года с диагностированной болезнью Альцгеймера в сочетании с ишемическим страданием мозга. Исходно пациенты набирали по краткой шкале оценки психического статуса 15–24 балла. Больные были рандомизированы на две группы и получали донепезил + плацебо или донепезил + холина альфосцерат соответственно. По данным динамического наблюдения в течение двух лет (повторное обследование через три, шесть, девять, 12 и 24 месяца), лучшие результаты продемонстрировали пациенты, которые принимали донепезил + холина альфосцерат [26, 27].

Нельзя забывать о важности образа жизни. Отказ от курения

или уменьшение числа выкуриваемых сигарет достоверно снижает риск ишемического инсульта, а прекращение приема алкоголя – риск ишемического инсульта и кровоизлияния в мозг. Кроме того, алкоголь сам по себе при длительном приеме вызывает поражение головного мозга, что может способствовать усугублению когнитивного дефекта у больных с СКН.

При наличии сосудистой депрессии рекомендуются рациональная психотерапия и прием антидепрессантов и анксиолитиков, которые назначаются в зависимости от характера имеющихся эмоциональных расстройств у конкретного пациента [28]. Адекватное лечение эмоционально-психических расстройств имеет значение в улучшении качества жизни пациентов и уменьшении летальности в течение нескольких лет после перенесенного инсульта, может способствовать уменьшению выраженности когнитивных нарушений.

Улучшить когнитивные функции позволяют занятия, стимулирующие умственную деятельность. Полезны также дозированная физическая нагрузка, поддержание социальной (физической и психической) активности.

Необходимо отметить, что пациенты с СКН, особенно на стадии сосудистой деменции, менее привержены лечению. Постинсультная деменция является самостоятельным фактором увеличения смертности в течение первого года после инсульта и возрастания риска повторного ОНМК, при этом нет зависимости от таких параметров, как возраст или сопутствующая соматическая патология. Восстановление двигательных функций у больных с более выраженными СКН протекает медленнее и обычно менее значительно. Повлиять на ситуацию в определенной степени может активное взаимодействие с родственниками пациента [17, 18].

Заключение

СКН различной степени выраженности – это достаточно распространенное явление. Часто когнитивные нарушения не оцениваются при осмотре, что негативно сказывается на качестве жизни и пациентов, и их окружения. Необходимость адекватной диагностики и лечения СКН очевидна. Прежде всего на высоком уровне должна проводиться первичная и вторичная профилактика инсульта, а также осуществляться патогенетическое и симптоматическое лечение выявленных нарушений (депрессии, СКН, двигательного и координаторного дефекта и др.). Важен подбор оптимальных медикаментозных и нелекарственных методов лечения. Так, сочетание нескольких методов вторичной профилактики ишемического инсульта (диета, физические упражнения, прием антитромбоцитарного препарата или антикоагулянта, статина, коррекция артериального давления) позволяет снизить риск развития повторного инсульта почти на 80%, предупредив тем самым четыре из пяти возможных инсультов [12, 13, 29].

Двигательная реабилитация не только позволяет компенсировать очаговый дефект, но и способствует улучшению когнитивных функций у пациентов с постинсультными СКН, нормализации массы тела и артериального давления. Большое внимание уделяется также нейропротективным препаратам, длительное курсовое лечение которыми может способствовать более полному восстановлению функционирования центральной нервной системы после перенесенного ОНМК или при развитии СКН. Холина альфосцерат в нескольких исследованиях показал хорошую эффективность и переносимость в составе комплексной терапии, проводимой после транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта. Пациентам с сосудистой деменцией назначаются холинергические и глутаматергические средства. *

Церебропротектор с мультифакторным механизмом действия



Новая симфония
для уставших клеток

- Механизм действия обусловлен холином и глицерофосфатом¹
- Улучшает синаптическую передачу и нейротрансмиссию¹
- Восстанавливает когнитивные и двигательные функции^{2,3,4}

vegorpharm
Церепро[®]

Холина альфосцерат 400 мг, № 14, № 28 (капсулы)
Холина альфосцерат 250 мг/мл, 4 мл, № 3, № 5 (ампулы)



¹Инструкция по препарату Церепро[®]

²Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое клиническое исследование по определению эффективности и безопасности применения препарата Церепро (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл) у больных с ишемическим каротидным инсультом в остром периоде. Фарматека. 2011;9:60–66

³Костенко Е.В., Петрова Л.В. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2012;3:24–32

⁴Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Костенко Е.В. и др. Опыт применения препарата Церепро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2007;10:34–40



Литература

1. Захаров В.В. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность // Трудный пациент. 2005. № 12. С. 5–9.
2. Pantoni L., Garsia J.H. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review // Stroke. 1997. Vol. 28. № 3. P. 652–659.
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
4. Виленский Б.С. Инсульт. СПб.: МИА, 1995.
5. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. С. 231–302.
6. Дамулин И.В. Значение сосудистых нарушений в патогенезе болезни Альцгеймера у пожилых // Лечащий врач. 2002. № 12. С. 72–76.
7. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты // Трудный пациент. 2005. № 11. С. 72–76.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
9. Чердак М.А., Успенская О.В. Сосудистая деменция // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 1. С. 30–36.
10. Hebert R., Brayne C. Epidemiology of vascular dementia // Neuroepidemiol. 1995. Vol. 14. № 5. P. 240–257.
11. Дамулин И.В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение // Фарматека. 2010. № 7. С. 13–18.
12. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
13. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 1. С. 1694–1699.
14. 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. № 11. P. 1644–1650.
15. Житкова Ю.В., Сайхунов М.В., Хасанова Д.Р. Профилактика нарушений мозгового кровообращения // Consilium Medicum. 2011. № 9. С. 5–8.
16. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
17. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями // Атмосфера. Нервные болезни. 2011. № 3. С. 14–20.
18. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Ведение больного, перенесшего инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. Спецвыпуск 2. С. 23–27.
19. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // Mech. Ageing Dev. 2001. Vol. 122. № 16. P. 2041–2055.
20. Doggrell S.A., Evans S. Treatment of dementia with neurotransmission modulation // Expert Opin. Investig. Drugs. 2003. Vol. 12. № 10. P. 1633–1654.
21. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 2. CD000269.
22. Scapicchio P.L. Revisiting choline alfoscerate profile: a new perspective, role in dementia? // Int. J. Neurosci. 2013. Vol. 123. № 7. P. 444–449.
23. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Артемова И.Ю. и др. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 3. С. 24–30.
24. Barbaggio S.G., Barbaggio M., Giordano M. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // Ann. NY Acad. Sci. 1994. Vol. 717. P. 253–269.
25. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте // Клиническая неврология. 2010. № 1. С. 20–27.
26. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M. et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 96–101.
27. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M. et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment // J. Alzheimers Dis. 2014. Vol. 42. Suppl. 3. P. S281–288.
28. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4. С. 84–88.
29. Hackam D.G., Spence J.D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study // Stroke. 2007. Vol. 38. № 6. P. 1881–1885.

Neuroprotective Drugs in a Combination Therapy of Vascular Cognitive Disorders

N.V. Vakhnina, Ye.Yu. Suslova

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Natalya Vasilyevna Vakhnina, nvakhnina71@mail.ru

Here we discuss the main criteria for diagnostics and management of patients with vascular cognitive disorders of various intensity. A special attention was paid to medicated and non-medicated therapeutic methods known to be efficacious in different studies.

Key words: vascular cognitive disorders, vascular dementia, choline alfoscerate (Cerepro)

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Российское общество психиатров
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
Автономная некоммерческая организация «Помощь пациентам больным болезнью Альцгеймера и их семьям»

13 ноября 2015, Москва

Межрегиональная конференция

Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические подходы

Председатели

Александр Сергеевич Тиганов – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой психиатрии

ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования

Минздрава России, главный специалист по психиатрии ГМУ Управления делами Президента РФ.

Клюшник Татьяна Павловна – профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБНУ НЦПЗ.

Гаврилова Светлана Ивановна - руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ,
профессор, доктор медицинских наук.

В программе конференции

- Современное состояние исследований в области диагностики и лечения додементных нейрокогнитивных расстройств
- Подходы к превентивной терапии болезни Альцгеймера: возможности и проблемы
- Современные тенденции в поиске лекарственных средств для лечения нейродегенеративных деменций
- Пути повышения эффективности терапии болезни Альцгеймера

Место проведения конференции:

г. Москва, ул. Новый Арбат, 36/9, здание Правительства Москвы
(ст. метро Краснопресненская, Баррикадная, Смоленская).

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Технический организатор
EEC Medical
Российский Центр Спинальной Медицины



Нейропептидная терапия хронической ишемии мозга у пациентов пожилого возраста

М.В. Путилина

Адрес для переписки: Марина Викторовна Путилина, profput@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы ранней медикаментозной терапии и профилактики цереброваскулярных заболеваний, тесно сопряженных с проблемой старения. Отмечается, что в геронтологической практике необходимо использовать лекарственные средства, максимально адаптированные к организму пожилых больных, полимодальные по механизму действия, воздействующие как на процессы нейропротекции, так и на нейропластичность и нейротрофику. На примере препарата Церебролизин рассматриваются возможности нейропептидной терапии цереброваскулярных заболеваний у пожилых пациентов.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, хроническая ишемия головного мозга, пожилой возраст, пептиды, Церебролизин

Цереброваскулярные заболевания являются одной из приоритетных проблем современной медицины. Анализ заболеваемости отдельными формами нарушений мозгового кровообращения показывает, что первое место по распространенности занимает хроническая ишемия головного мозга. При хронической ишемии головного мозга четко прослеживается корреляция между выраженностью неврологической симптоматики и возрастом пациента. Данная зависимость отражает возрастные проявления дисфункций сердечно-сосудистой и других висцеральных систем, воздействующих на состояние и функции головного мозга [1]. С возрастом постепенно накапливаются заболевания, особенно хронические, снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и к эндогенным воздействиям. У пожилых людей наблюдается склонность к медленно нарастающим, вялотекущим пато-

логическим процессам [2]. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов старшей возрастной группы на одного больного приходится в среднем от двух до четырех заболеваний, каждое из которых может быть или самостоятельной причиной хронической ишемии головного мозга, или коморбидным фоном для других. Очень часто у пациентов пожилого и старческого возраста трудно выделить один фактор риска хронической ишемии головного мозга, чаще встречаются комбинации двух, а иногда и трех факторов [3]. Для таких больных характерно вовлечение в патологический процесс нескольких органов и систем, что может проявляться широким спектром неврологических и соматических нарушений [4]. В то же время большинство болезней в пожилом и старческом возрасте имеют скудную клиническую картину [5]. Не случайно у пожилых больных даже острые нарушения мозгового кро-

вообращения нередко возникают в период ночного сна, при перемене положения тела, после физической нагрузки [6]. Факторами, провоцирующими прогрессирование хронической ишемии головного мозга у пожилых пациентов, могут быть колебания атмосферного давления и температуры воздуха, незначительные травмы головы или даже просто падение на улице, острые респираторные инфекции [7]. Как известно, в основе развития цереброваскулярных заболеваний лежат возрастные изменения сосудов мозга (артерий, вен, капилляров), метаболизма и трофики нейронов, нейромедиаторных систем и т.д. Именно нарушения метаболических и белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах обуславливают последующие морфологические повреждения – атеросклеротические либо нейродегенеративные поражения, которые становятся фундаментом дальнейшего развития и манифестации того или иного заболевания. Однако не меньшее значение имеет нарушение процессов нейрогуморальной регуляции, в частности сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла. Сочетание морфологического и функционального компонентов, их выраженность, соотношение и региональная специфичность определяют предрасположенность к тому или иному заболеванию (например, болезни Альцгеймера). Основным признаком, отличающим сосудистые изменения у лиц пожилого возраста от первично-дегенеративных, является локальность.



Атрофические изменения головного мозга при нормальном старении отмечаются уже после 40 лет у мужчин и после 50 лет у женщин [7], а при длительном наличии соматических заболеваний очень часто рано выявляются при компьютерной томографии головного мозга. Хроническая ишемия головного мозга в пожилом возрасте нередко протекает атипично, а потому правильный диагноз ставится не сразу и адекватная терапия начинается несвоевременно. Современная стратегия лечения нарушений мозгового кровообращения у пожилых пациентов направлена главным образом на коррекцию клинических симптомов. Не следует забывать, что запоздалая фармакотерапия выраженных форм энцефалопатий и деменций не способна устранить необратимые изменения ткани мозга у возрастных больных. Поэтому все большую актуальность приобретают поиск и разработка путей ранней медикаментозной терапии и профилактики цереброваскулярных заболеваний, тесно сопряженных с проблемой старения. Однако у пожилых больных эффективность таких мероприятий нередко сводится к минимуму, поскольку они не всегда проводятся с учетом сложной иерархии сочетания возрастных, этиологических факторов и неоднородной клинической картины. Очень часто врачи, назначая то или иное лекарство, забывают о том, что применение одновременно более двух препаратов приводит к развитию нежелательных реакций, а иногда даже ухудшению состояния пациента. В этой связи в геронтологической практике необходимо использовать лекарственные средства, максимально адаптированные к организму пожилых больных, полимодальные по механизму действия, воздействующие как на процессы нейропротекции, так и на нейропластичность и нейротрофику. В связи с вышеизложенным особого внимания заслуживают препараты пептидной структуры. Пептиды – это универсальный «язык», понятный и естественный для живых организмов как на системном, так и на клеточном уровне, что обеспечивает

вектор саногенеза живого организма. В целом совокупность пептидов организма является основой многоуровневой регуляции всех функций организма, в том числе и процессов, обеспечивающих нейропротективный эффект [8]. Они обладают уникальным свойством создавать новые конформации с собственными пептидами организма, не вызывая при этом неблагоприятных последствий, не вступая в антагонистические отношения с другими лекарственными препаратами, не влияя на системную гемодинамику. Одним из наиболее изученных препаратов, содержащих биологически активные нейропептиды, является Церебролизин. Церебролизин – лекарственное средство с доказанной эффективностью на клиническом, биологическом, клеточном, генетическом и молекулярном уровнях [9]. Компоненты препарата проникают через гематоэнцефалический барьер в концентрациях, достаточных для запуска фармакодинамически значимых процессов в центральной нервной системе. Церебролизин обладает нейротрофическими эффектами, которые выражаются в улучшении выживаемости культивируемых нейронов *in vitro*. Периферическое введение Церебролизина приводило к развитию нейропротекторного действия, связанного с ограничением нейрональной дисфункции и поддержанием структурной целостности нейронов после моделирования патологических состояний у животных в ходе доклинических исследований. Кроме того, была обнаружена способность препарата выступать в роли синаптического модулятора: он улучшал целостность нейрональных структур у трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера и усиливал нейрогенез. Фармакодинамические эффекты Церебролизина многофункциональны, однако наиболее изучены нейротрофическое, нейропротективное (коррекция нейрональной дисфункции), нейропластическое (адаптивные ответы на изменяющиеся условия) действие препарата и его позитивное влияние на нейрогенез (усиление дифференциации

клеток-предшественников) [10–12]. Препарат обладает множественными противоишемическими свойствами (регуляция апоптоза, экспрессия нейротрофических факторов, активация энергетического обеспечения нервной клетки и митохондриального потенциала, улучшение функционирования рецепторов глутамата и регулирование концентрации кальция в клетке), улучшает нейротрофическое обеспечение нервного волокна и уменьшает аутоиммунную агрессию, способствуя восстановлению и росту аксонов. В доклинических исследованиях показано, что Церебролизин способен восстанавливать содержание аденозинтрифосфатсинтазы после действия токсических концентраций глутамата в молодых и старых нейронах. Пептиды препарата оказывают прямое и опосредованное нейротрофическое воздействие на клетки, стимулируя рост нейритов или не допуская гибель нейронов, культивируемых в среде, лишенной ростовых факторов. Основные механизмы этого влияния, вероятно, базируются на изменении экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, таких как нейротрофический фактор мозга и фактор роста нервов [13]. Особо необходимо отметить эффективность препарата в лечении пациентов с так называемыми болезнями позднего возраста, болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией, что обусловлено его способностью снижать уровень фосфорилирования белка-предшественника амилоида и продукцию бета-амилоидных пептидов. Фармакотерапия этих заболеваний обычно включает ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин) [14]. Несмотря на то что в научных исследованиях эти препараты оказывают статистически достоверное влияние на когнитивные функции и глобальные показатели при деменции, с клинической точки зрения их эффективность должна быть оценена как умеренная [15]. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин не способны про-



являть болезнь-модифицирующие свойства. К потенциально эффективным средствам для лечения деменции, обладающим болезнь-модифицирующим действием, относится вакцина бета-амилоида, предназначенная для уменьшения накопления нейротоксических и склонных к депонированию форм бета-амилоида. Одна из проблем, возникающих при разработке бета-амилоидной иммунизации для клинического использования, сводится к поиску баланса между эффективностью и токсичностью. Например, после активной вакцинации бета-амилоидом могут возникать аутоиммунные реакции, приводящие к развитию энцефалитов [14]. Использование нейротрофических факторов, вероятно, может «спасать» дегенерирующие нейроны и стимулировать рост аксонов и дендритов, формировать образование новых связей [16].

В нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, длившихся до 28 недель, было обнаружено, что внутривенное введение Церebroлизина пациентам с болезнью Альцгеймера приводит к статистически достоверному улучшению общих показателей эффективности лечения по сравнению с плацебо [17, 18]. При этом оценку производили по шкале оценки состояния пациента на основании впечатления врача и лиц, ухаживающих за пациентом (Clinician's Interview-Based Impression of Change, plus carer interview – CIBIC-plus) и шкале общего клинического впечатления о тяжести или изменении болезни (Clinical Global Impression of Severity/Change – CGIS/C). Дополнительно в некоторых из этих исследований было обнаружено статистически значимое улучшение в когнитивной сфере. Для этого использовались подраздел оценки когнитивного статуса шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale – ADAS-cog) и ее расширенный вариант (ADAS-cog-plus). Положительное влияние Церebroлизина отмечали у пациентов как с легким, так и со среднетяжелым течением болезни. Причем действие препарата не только на-

блюдалось по окончании курса лечения, но и прослеживалось вплоть до шести месяцев спустя приема последней дозы. Перечисленные эффекты препарата, вероятно, связаны с его болезнь-модифицирующими свойствами: Церebroлизин способствует увеличению нейрональной выживаемости, нейропластичности, нейропротекции и нейрогенеза.

При проведении крупного рандомизированного сравнительного исследования эффективности Церebroлизина, донепезила и их комбинации были выявлены улучшения в общих показателях эффективности лечения (CIBIC-plus) и когнитивной сфере (ADAS-cog-plus) во всех трех группах лечения по сравнению с исходным состоянием [19–20]. Несмотря на то что положительное влияние на когнитивные функции было наибольшим при назначении комбинированного лечения (-2,339), нежели при монотерапии Церebroлизин (-1,708) и донепезилом (-1,258), между тремя группами больных статистически достоверных отличий получено не было. Доля пациентов, у которых были отмечены улучшения по шкале CIBIC-plus, составила 62,7, 64,1 и 37,8% в каждой из групп лечения соответственно. Комбинация Церebroлизина и донепезила хорошо переносилась и продемонстрировала весьма многообещающие результаты. По всей вероятности, клинические исследования, сравнивающие Церebroлизин с мемантином, а также оценивающие их комбинированное использование, будут представлять интерес, особенно для лечения развернутых стадий болезни Альцгеймера.

Выявленные положительные эффекты Церebroлизина в отношении модуляции развития нейродегенеративных процессов при болезни Альцгеймера были подтверждены в недавнем метаанализе, который включил результаты шести исследований (n = 772). Церebroлизин вводился внутривенно в дозе 30 мл в режиме «пять дней в неделю» в течение четырех недель. Церebroлизин продемонстрировал «глобальное преимущество» по сравнению с плацебо в отношении состояния

когнитивных функций (оценивались по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination) и ADAS-cog-plus) и общего функционирования (оценивались по шкалам CGI и CIBIC-plus). Объединенный критерий эффективности Церebroлизина на четвертой неделе (окончание терапии) составил взвешенное среднее 0,57 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,61; p = 0,0006), на шестом месяце – 0,5 (95% ДИ 0,53–0,61; p = 0,0010) [21].

Сбалансированность пептидов Церebroлизина, многоплановость тонких механизмов действия объясняют не только терапевтическую эффективность, но и отсутствие выраженных побочных действий препарата.

Курс лечения Церebroлизин составляет от 10 до 20 дней. Пациентам пожилого и старческого возраста назначают по 5–10 мл ежедневно внутривенно. Такая схема терапии очень удобна, не требует больших финансовых затрат, связанных с уходом или транспортировкой пожилых пациентов. Ввиду экономической доступности препарата у врачей появляется возможность проводить и базовую, и специфическую терапию противодementными препаратами. Применение Церebroлизина также может служить эффективным путем предупреждения прогрессирования возрастных изменений мозга, то есть трансформации «физиологического» старения в «патологическое».

Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что в связи с новыми тенденциями в геронтологии и настоящее время большое внимание уделяется предотвращению или торможению перехода организма из состояния «предболезни» в болезнь. Фармакологическое воздействие особенно эффективно, пока накопление нарушений в деятельности органов и систем на молекулярном и биохимическом уровнях в результате воздействия процесса старения, стресса или патологического фактора (например, атеросклероза) еще не перешло в стадию заболевания, но для этого уже созданы все предпосылки [22]. *



Церебролизин®

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ

препарат с доказанным нейротрофическим действием

Нейропротекция

Нейропластичность

Нейрогенез

Нейротрофичность

Церебролизин® Нейроревитализация

Реклама Рег. ул. П. № 013827/01 от 08.07.2007



«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1
Телефон: (495) 933 87 02, факс: (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Церебролизин® (Cerebrolysin®). Регистрационный номер: П N013827/01. Раствор для инъекций (ампулы и флаконы). 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 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; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость препарата; острая почечная недостаточность; эпилептический статус. В период беременности и кормления грудью применять с осторожностью. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно капельно). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение и др. Крайне редко отмечались аллергические реакции, проявляющиеся головной болью. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ. А-4866 Унтеррах, Австрия, Европа.

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.



Литература

1. Казаков Я.Е. Состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в пожилом и старческом возрасте: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2000.
2. Гайгалайте В., Богуславский Дж. Ишемический инсульт у людей в возрасте 85 лет и старше // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. Т. 102. № 5. С. 17–21.
3. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического течения и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 5. С. 90–95.
4. Постникова Е.В. Особенности неврологических заболеваний у пожилых людей // Здоровье пожилых людей: проблемы, пути решения: материалы Первой хабаровской краевой геронтологической конференции. Хабаровск, 2000. С. 136–139.
5. Шмырев В.И., Боброва Т.А. Цереброваскулярные нарушения у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2001. № 10. С. 7–10.
6. Мандрыгина Е.Л. Диагностика и клинические особенности дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
7. Путилина М.В., Солдатов М.А. Некоторые аспекты медикаментозной реабилитации у пациентов пожилого и старческого возраста после инсульта // Фарматека. 2013. № 9. С. 29–34.
8. Colangelo A.M., Bianco M.R., Vitagliano L. et al. A new nerve growth factor-mimetic peptide active on neuropathic pain in rats // J. Neurosci. 2008. Vol. 28. № 11. P. 2698–2709.
9. Громова О.А., Торишин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 3. С. 43–50.
10. Rockenstein E., Torrance M., Mante M. et al. Cerebrolysin decreases amyloid-X production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease // J. Neurosci. Res. 2006. Vol. 83. № 7. P. 1252–1261.
11. Hartbauer M., Hutter-Paie B., Windisch M. Effects of Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons // J. Neural. Transm. 2001. Vol. 108. № 5. P. 581–592.
12. Wronski R., Kronawetter S., Hutter-Paier B. et al. A brain derived peptide preparation reduces the translation dependent loss of a cytoskeletal protein in primary cultured chicken neurons // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 263–272.
13. Fumagalli F., Molteni R., Calabrese F. et al. Neurotrophic factors in neurodegenerative disorders: potential for therapy // CNS Drugs. 2008. Vol. 22. № 12. P. 1005–1019.
14. Wisniewski T., Konietzko U. Amyloid-beta immunisation for Alzheimer's disease // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. № 9. P. 805–811.
15. Seow D., Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease // Can. J. Psychiatry. 2007. Vol. 52. № 10. P. 620–629.
16. Dementia: hope through research / National Institute of Neurological Disorders and Stroke. National institutes of Health // www.ninds.nih.gov/disorders/dementias/detail_dementia.htm?css=print.
17. Cerebrolysin – solution for injection: summary of product characteristics. Unterach, Austria: EBewe Neuro Pharma GmbH, 2009.
18. Jönhagen M.E. Nerve growth factor treatment in dementia // Alzheimer. Dis. Assoc. Disord. 2000. Vol. 14. Suppl. 1. P. S31–38.
19. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin // Eur. J. Neurol. 2011. Vol. 18. № 1. P. 59–68.
20. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with Cerebrolysin and donepezil // Curr. Alzheimer. Res. 2011. Vol. 8. № 5. P. 583–591.
21. Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Korovaitseva G.I. et al. ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease // Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova. 2005. Vol. 105. № 4. P. 27–34.
22. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях // Врач. 2012. № 4. С. 69–73.

Neuropeptide Therapy of Chronic Cerebral Ischemia in Elderly Patients

M.V. Putilina

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Marina Viktorovna Putilina, profput@mail.ru

Issues of early medicated therapy and prevention of cerebrovascular diseases closely related to aging are discussed in the paper. It is noted that medicinal products most adapted to elderly people should be used in gerontology. In addition, such drugs should be of polymodal mode of action acting both on neuroprotection as well as neuroplasticity and neurotrophics. Opportunities of neuropeptide therapy in treatment of elderly patients suffering from cerebrovascular diseases are discussed by assessing the drug Cerebrolysin.

Key words: cerebrovascular diseases, chronic cerebral ischemia, elderly age, peptides, Cerebrolysin

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление конгресса** – создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте www.chelovekilekarstvo.ru

Регистрация во время проведения конгресса - в холле первого этажа конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация по конгрессу размещена на сайте www.chelovekilekarstvo.ru

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Гинекология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ Педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ Педиатрия (кардиология)
- ◆ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ Клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы школы. По окончании школы выдается сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению организации, получают свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2016 г.
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 рублей с учетом НДС

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Провизор
- ◆ Стоматология

В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6 курсов медицинских и фармацевтических вузов

В студенческих работах допускается один соавтор-студент

МОСКВА

www.chelovekilekarstvo.ru

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 5, оф. 210, Тел./факс: +7 (499) 584 4516





Неинвазивное лечение боли в спине: возможности НПВП в сочетании с нейротропными витаминами

О.В. Воробьева

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Воробьева, ovvorobeva@mail.ru

Рассматриваются вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения острой и хронической неспецифической боли в спине. Обсуждаются возможности усиления анальгетического эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов с помощью нейротропных витаминов группы В. Приводится доказательная база анальгетического эффекта витаминов группы В. Отмечается, что включение в комплексную обезболивающую терапию боли в спине витаминного комплекса Нейробион позволяет быстрее редуцировать боль, тем самым обеспечивает пациентам большую мобильность и сохраняет их функциональную активность.

Ключевые слова: острая мышечно-скелетная боль в спине, эскалация хронической боли в спине, НПВП, нейротропные витамины, Нейробион

Жалоба «боль в спине» чрезвычайно распространена во взрослой популяции и входит в число самых частых причин обращения за медицинской помощью. Успех в лечении пациентов с болью в спине зависит от понимания типа и патогенеза боли. Боль в спине принято классифицировать в зависимости от временного (острая/хроническая) и этиологического факторов.

Острая боль в спине Определение

Острая боль в спине – это боль, которая локализуется в области позвоночного столба и длится менее шести недель. Подострая боль в спине – это боль, персистирующая между шестой и 12-й неделями. В рамках категории острой боли в спине иногда выделяют очень короткий период от 24–48 часов чрезвычайно острой боли (*hyperacute*), когда

симптомы достигают такой степени интенсивности, что самостоятельно передвигаться для пациента становится крайне затруднительным.

Этиология

Анализ истории болезни и обследование пациента с жалобой на острую боль в спине проводятся прежде всего с целью стратификации болевого синдрома по категориям в зависимости от этиологических факторов, инициирующих боль. В большинстве случаев невозможно установить конкретное нарушение структур позвоночного столба, послужившие причиной острой боли в спине. В настоящее время в отношении таких болевых феноменов принято использовать термин «неспецифические боли в спине, или мышечно-скелетные боли». Значительно реже (10–15%) боли в спине обусловлены компрессией корешка нервного ствола (радикулопатией) или стенозом позвоночного канала. У еще меньшей части пациентов боль в спине вызвана специфическими заболеваниями, такими



как онкологические заболевания (0,7%), компрессионный перелом (4%), спинальная инфекция (0,01), анкилозирующий спондилит (0,3–5%) [1]. Причиной специфической боли в спине могут быть также заболевания органов, находящихся на отдалении от позвоночного столба, например панкреатит, нефролитиаз, аневризма аорты, эндокардит и др.

Таким образом, острая боль, локализованная в области позвоночного столба, по этиологическим факторам подразделяется на четыре категории:

- 1) неспецифическая боль в спине;
- 2) боль в спине, потенциально ассоциированная с радикулопатией или спинальным стенозом;
- 3) боль в спине, ассоциированная с другими специфическими спинальными причинами (миеломная болезнь, метастазы в позвоночник, компрессионный перелом, спинальная инфекция);
- 4) отраженная боль, исходящая из структур, не связанных с позвоночным столбом (заболевания внутренних органов).

Диагностика

Главная задача врача во время первичного осмотра – выявить больных, с высокой долей вероятности имеющих серьезную патологию и/или требующих специфической терапии. В эту группу входят пациенты с дискогенной компрессионной радикулопатией, спинальным стенозом, компрессионным переломом позвонка. Для исключения онкологических заболеваний и спинальной инфекции на поликлиническом уровне следует обращать внимание на такие анамнестические факты, как необъяснимая потеря веса, онкологическое заболевание в анамнезе, проведение внутривенных инъекций, мочеполовые инфекционные процессы в анамнезе, необъяснимая лихорадка, боль, усиливающаяся в покое, особенно у пациентов старше 50 лет [1, 2]. Исключение компрессионного перелома позвоночника необходимо проводить у лиц пожилого возраста, жалующихся на

впервые возникшую острую боль, локализованную в области позвоночного столба. Очень важно тщательно расспрашивать пациента о любых потенциальных, даже незначительных травмах. Риски компрессионного перелома значительно возрастают у лиц, леченных кортикостероидами в настоящее время или ранее. Анализ истории заболевания, общее обследование помогают исключить вторичный характер боли в спине. В некоторых случаях необходимы дополнительные инструментальное и лабораторное исследования.

Например, пожилым пациентам, особенно женщинам в постменопаузальном периоде, рекомендуется пройти рентгенографическое исследование для исключения остеопороза и компрессионных переломов, связанных с этим патологическим процессом. Следующий диагностический этап направлен на выявление корешковой боли. Боль, ассоциированная с радикулопатией, может приводить к стойкой утрате трудоспособности. Среди социально активных лиц распространенность радикулопатии выше, чем других дегенеративных состояний [3]. В течение года радикулопатия возникает у 1–10% взрослого населения, а кумулятивная распространенность, отражающая вероятность заболевания в течение жизни, варьирует от 1,2 до 43%. Своевременная диагностика и корректное с патогенетических позиций обезболивание позволяют предотвратить персистирование боли. Ведение пациента с радикулярной болью требует определенных навыков, в отдельных случаях может потребоваться нейрохирургическое вмешательство. Пациента с подозрением на корешковую боль должен проконсультировать врач-невролог.

Если боль иррадирует в ногу ниже колена, то с высокой долей вероятности боль вызвана компрессией волокон корешка. В связи с этим полезно стратифицировать больных с мышечно-скелетной болью в спине на группы в зависи-

Синергичный эффект витаминов группы В с НПВП был доказан как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях с участием пациентов с острой болью в спине. Добавление витаминов группы В к стандартному лечению НПВП позволяло сократить курс лечения и редуцировать дозу НПВП

мости от наличия или отсутствия иррадиации боли в ногу. Кроме того, боли, иррадирующие в конечность, характеризуются большей тяжестью, имеют тенденцию к хроническому течению и соответственно требуют более агрессивной терапии [4]. Основными причинами компрессии нервных корешков являются грыжа межпозвонкового диска, остеофиты, гипертрофированная желтая связка, стеноз позвоночного канала. Грыжи межпозвонковых дисков развиваются в континууме дегенеративного процесса в позвоночном столбе, который включает дистрофические и функциональные изменения в тканях опорно-двигательного аппарата (дугоотростчатые суставы, межпозвонковые диски, фасции, мышцы, сухожилия, связки) с возможным вовлечением смежных структур. Именно поэтому возникновению радикулярной боли, как правило, предшествуют эпизоды транзиторной мышечно-скелетной (неспецифической) боли.

Люмбальная радикулопатия может проявляться чувством онемения и слабости в зоне иннервации корешка, но чаще всего имеет единственный симптом – боль в ноге. Болевой синдром начинается остро или подостро. Пациенты описывают боль как стреляющую или пронизывающую. Иногда боль становится постоянной и имеет высокую интенсивность. Чтобы определить,



Для минимизации побочных эффектов и усиления эффективности терапии НПВП применяются нейротропные витамины группы В. Препараты на основе витамина В₁₂ в отдельных исследованиях показали эффективность в отношении невропатической боли, в том числе и при болевых синдромах, ассоциированных со спинальным стенозом

какой корешок страдает и какова степень его поражения, необходимо провести неврологическое обследование. Обследование для диагностики радикулярного болевого синдрома должно включать оценку диапазона движений в поясничном отделе позвоночника, симптомов натяжения, неврологического дефицита (сенсорные, моторные, рефлекторные нарушения).

Первичным источником мышечно-скелетной (неспецифической) боли могут служить различные структуры позвоночного столба и окружающие его ткани, например капсулы суставов, связки и фасции, межпозвоночный диск (болевые рецепторы обнаружены в наружной трети кольца), позвонки (ноцицепторы обнаружены в надкостнице и в кровеносных сосудах), мышцы. Определить конкретный источник первичной боли в рутинной клинической практике весьма проблематично. К счастью, современные подходы к эффективной терапии боли в спине не требуют специфического патологоанатомического диагноза.

Прогноз

Острая мышечно-скелетная боль в спине, как правило, благополучно купируется с помощью консервативного лечения. Но даже без какого-либо терапевтического воздействия свыше 70% всех случаев острой боли в спине разрешается в течение трех недель [5].

После шести недель лечения боль разрешается уже в 90% случаев, но у 2–7% пациентов формируется хроническая боль.

Приблизительно у 20–30% пациентов полностью разрешившийся острый болевой эпизод может время от времени возвращаться (рекуррентная боль). Мучительная боль облегчается в течение нескольких дней, но остаточная незначительная боль может персистировать неделями. К сожалению, невозможно оценить индивидуальный прогноз болевого эпизода и ответ на терапию, основываясь на его инициальных характеристиках, включая даже инициальную тяжесть боли [6].

Лечение

Цель лечения острой неспецифической боли в спине – редукция боли и профилактика последующих обострений. До начала терапии следует:

- оценить интенсивность боли: слабая ($\leq 3,4$ балла по визуальной аналоговой шкале – ВАШ), средняя (3,5 до 7,4 балла по ВАШ), сильная ($\geq 7,5$ балла по ВАШ). Подавляющее большинство пациентов с острой неспецифической болью в спине, обращающихся за помощью к врачу, испытывают боль средней интенсивности и только около 10% – сильную (трудно переносимую) боль;
- определить, нарушает ли боль двигательную активность;
- оценить потенциальную пользу лечения;
- оценить потенциальные риски, связанные с лечением;
- просчитать вероятность долгосрочной эффективности планируемого лечения.

Основная терапевтическая рекомендация в период появления или усиления боли – избегать, с одной стороны, постельного режима, с другой – значительных физических нагрузок (в том числе профессиональных), сохраняя обычную активность. Посильная (толерантная) нагрузка более эффективна, чем пос-

тельный режим, физиотерапия, физические упражнения. Однако обеспечение двигательной активности невозможно без быстрого и качественного обезболивания. Пациент должен знать, что возвращение к нормальной активности, которая способствует регрессу симптоматики и уменьшает риск хронизации боли, должно начаться так скоро, насколько возможно. Ориентиром в назначении двигательной активности служит интенсивность болевого синдрома. Расширение двигательных возможностей пациента не должно усугублять болевой синдром.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первого выбора для купирования острой боли в спине и лидируют во всем мире по назначению пациентам с болью в спине. Даже в странах, где локальные стандарты в качестве терапии первого выбора рекомендуют парацетамол, а уже затем НПВП, большинство пациентов (до 80%) по поводу острой боли в спине получают НПВП [7]. На протяжении последнего десятилетия было выполнено несколько широкомасштабных метаанализов, включая Кохрановские обзоры, продемонстрировавших строгие доказательства (1a) превосходства НПВП над плацебо в контроле острой боли в спине. Оценивались такие показатели, как снижение интенсивности боли, восстановление функциональной активности, время полной редукции боли, потребность в дополнительной анальгезии [8–12]. Большинство клинических исследований эффективности НПВП в купировании острой боли в спине имеют короткую продолжительность (до двух недель) и демонстрируют высокую результативность (редукция интенсивности болевого синдрома по сравнению с исходным уровнем).

Длительность приема НПВП составляет 7–14 дней, но может быть увеличена при сохранении боли до трех недель и максимально до



шести недель. Интенсивная боль свыше четырех недель свидетельствует о необходимости дополнительного обследования пациента. Возможно усилить анальгетический эффект НПВП за счет адъювантного включения в терапию короткого курса миорелаксанта, например, при недостаточном ответе на НПВП или при исходно интенсивной боли. Для усиления анальгетического эффекта НПВП в комплексном обезболивании часто применяются безопасные препараты, обладающие синергичным действием с НПВП. В частности, с 1950-х гг. стал изучаться анальгетический эффект витаминов группы В и достаточно прочно укоренилось мнение о пользе включения витаминов этой группы в комплексное лечение боли в спине [13].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях в большинстве тестов, имитирующих ноцицептивный и невропатический компоненты боли, показана успешная редукция боли при использовании витамина В₁₂ и комплекса витаминов группы В [14–19]. Кроме того, их синергичный эффект с НПВП был доказан как в экспериментальных [20, 21], так и в клинических [22, 23] исследованиях с участием пациентов с острой болью в спине. Клинические исследования показали, что добавление витаминов группы В к стандартному лечению НПВП позволяет сократить курс лечения и редуцировать дозу НПВП.

Так, в сравнительном исследовании DOLOR приняли участие 372 пациента с острым люмбаго, которые были рандомизированы на две параллельные группы [24]. Пациенты группы D (n = 185) получали только НПВП (диклофенак перорально 50 мг два раза в день). Пациенты группы DB (n = 187) дважды в день получали комбинированную таблетированную терапию: диклофенак 50 мг + препарат Нейробион (тиамин 50 мг, пиридоксин 50 мг и цианокобаламин 1 мг). Длительность наблюдения не превышала семи

дней. При клинически значимой редукции интенсивности боли (менее 20 мм по ВАШ) пациенты могли прекратить лечение после трех или пяти дней. Первичной точкой анализа было количество пациентов с клинически значимой редукцией боли после трех дней лечения. По этому показателю достоверно большая пропорция успешно пролеченных пациентов наблюдалась в группе DB (n = 87; 46,5%) по сравнению с группой D (n = 55; 29%) (p = 0,0005). Более того, комбинированная терапия показывала лучшие результаты не только в редукции боли, но также в улучшении мобильности и функционирования. На протяжении всего исследования не наблюдалось различий по безопасности между двумя группами.

Однако анальгетический механизм витаминов группы В изучен недостаточно. Предполагается, что обезболивание может быть результатом ингибции синтеза и блокирования действия воспалительных медиаторов [25]. Анальгетический эффект витамина В₁₂ связывают с повышением активности норадренергической и серотонинергической трансмиссии, выполняющей ингибиторную функцию в ноцицептивной системе [26]. Показательно, что анальгетические механизмы витаминов группы В реализуются только в высоких дозах. Обзор клинических исследований позволяет рекомендовать включение витаминов группы В в комплексное лечение боли в спине как при наличии, так и в отсутствие невропатического компонента.

У российских клиницистов имеется большой опыт работы с препаратом Нейробион. Нейробион представлен в двух формах выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, и раствор для инъекций, что позволяет использовать препарат для ступенчатой терапии. Нейробион раствор для инъекций содержит тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг и цианокобаламин 1000 мкг. В состав таблетирован-

Нейробион раствор для инъекций содержит тиамин, пиридоксин и цианокобаламин. В состав таблетированной формы препарата входят также три витамина: тиамин дисульфид, пиридоксин и цианокобаламин. Такой состав позволяет сохранить преимущество лечения при переходе с инъекционной на таблетированную форму

ной формы препарата Нейробион входят также три витамина: тиамин дисульфид 100 мг, пиридоксин 200 мг и цианокобаламин 240 мкг. Благодаря такому составу сохраняется преимущество лечения при переходе с инъекционной на таблетированную форму.

Хроническая неспецифическая боль

Определение

Хроническая неспецифическая боль в спине определяется как боль, локализованная в нижней части спины и длящаяся больше трех месяцев или возникающая эпизодически на протяжении не менее шести месяцев. Рекуррентной болью в спине считается новый эпизод боли в спине после безболевого периода свыше шести месяцев, в то время как рецидивирование боли в спине за период до шести месяцев должно рассматриваться как обострение хронической боли в спине.

Диагностика

Анализ истории болезни должен включать оценку психосоциальных факторов риска – предикторов трансформации боли в хроническую форму. Важно на ранних этапах идентифицировать возможные барьеры к редукции болевого синдрома. Прежде всего необходимо убедить пациента избегать иммобилизации. Современные анальгетики позволяют в короткие сроки провести



качественное обезболивание, что позволяет пациенту быть активным уже на ранних этапах, в том числе вернуться к работе.

Клинические и психосоциальные факторы, с большой вероятностью негативно влияющие на исход мышечно-скелетной боли в спине, получили название симптомов «желтых флажков». К этим симптомам относятся:

- длительная иммобилизация;
- радикулярная боль;
- аномалии развития скелета;
- сидячий образ жизни, тяжелая физическая работа;
- стресс, предшествующий появлению боли в спине;
- ряд психосоциальных факторов.

Именно психосоциальные факторы имеют наибольшую доказательную базу в отношении влияния на пролонгирование боли в спине [27].

Прогноз

Хроническая неспецифическая боль в спине характеризуется низким ответом на лечение. Приблизительно в 70% случаев отмечается частичная эффективность. У 30% пациентов симптомы остаются стабильными или даже ухудшаются. Неудовлетворенными результатами лечения остаются 30–40% пациентов [28].

Лечение

Цель лечения хронической боли – редукция боли, увеличение активности пациента, ре-

дукция психосоциального дистресса. До начала терапии следует оценить:

- тяжесть боли и ее воздействие на функционирование пациента;
- представленность нейропатического компонента;
- предыдущие эпизоды боли в спине;
- психосоциальный дистресс;
- наличие депрессивных симптомов;
- потенциальную пользу лечения;
- потенциальные риски, связанные с лечением;
- вероятность долгосрочной эффективности планируемого лечения.

Лицам с хронической болью, как правило, помогает более интенсивное лечение, включающее как НПВП, так и препараты других классов (миорелаксанты, антидепрессанты, ненаркотические опиоиды). Для купирования хронической боли НПВП применяются длительное время (как минимум свыше четырех недель), поэтому необходимо тщательно взвешивать риски, связанные с лечением: риск развития гастропатий и сердечно-сосудистых осложнений, повышения артериального давления и другие, менее опасные побочные эффекты. Для минимизации побочных эффектов и усиления эффективности терапии НПВП широко применяются нейротропные витамины группы В. Так, препараты на основе витамина В₁₂ в отдельных

исследованиях показали эффективность в отношении невропатической боли [29], в том числе и при болевых синдромах, ассоциированных со спинальным стенозом [30].

Необходимо также использовать все возможности рациональной комплексной анальгезии:

- нестероидные противовоспалительные препараты (Найз);
- миорелаксанты (Сирдалуд);
- антидепрессанты;
- нейротропные витамины (Нейробион).

Такой подход позволяет сократить сроки лечения и уменьшить дозы препаратов.

Фармакотерапия должна сочетаться с реабилитационными методами. При хронической боли в спине положительное действие могут оказать многие нелекарственные методы терапии: лечебная физкультура, акупунктура, массаж, йога, мануальная терапия, психотерапия. При выборе конкретного метода немедикаментозного лечения следует учитывать индивидуальные предпочтения пациентов. Необходимо побуждать пациента позитивно изменить образ жизни: избегать антифизиологических поз, рационально оборудовать рабочее место, отказаться от курения, контролировать массу тела, ежедневно заниматься лечебной физкультурой, ежегодно проходить курсы массажа, овладеть аутогенной тренировкой с умением релаксировать мышцы. *

Литература

1. Jarvik J.G., Deyo R.A. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. № 7. P. 586–597.
2. Deyo R.A., Diehl A.K. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies // *J. Gen. Intern. Med.* 1988. Vol. 3. № 3. P. 230–238.
3. Schoenfeld A.J., Laughlin M., Bader J.O., Bono C.M. Characterization of the incidence and risk factors for the development of lumbar radiculopathy // *J. Spinal. Disord. Tech.* 2012. Vol. 25. № 3. P. 163–167.
4. Selim A.J., Ren X.S., Fincke G. et al. The importance of radiating leg pain in assessing health outcomes among patients with low back pain. Results from the Veterans Health Study // *Spine.* 1998. Vol. 23. № 4. P. 470–474.
5. Grotle M., Brox J., Veierød M.B. et al. Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: patients consulting primary care for the first time // *Spine.* 2005. Vol. 30. № 8. P. 976–982.
6. Hancock M.J., Maher C.G., Latimer J. et al. Can predictors of response to NSAIDs be identified in patients with acute low back pain? // *Clin. J. Pain.* 2009. Vol. 25. № 8. P. 659–665.
7. Piccoliori G., Engl A., Gatterer D. et al. Management of low back pain in general practice – is it of acceptable quality: an observational study among 25 general practices in South Tyrol (Italy) // *BMC Fam. Pract.* 2013. Vol. 14. ID 148.

Кто сказал,
что нервные клетки
не восстанавливаются?

Нейробион® – оригинальная разработка компании Мерк, применяется в 70 странах мира¹

- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон²
- Показан при нейропатической боли³
- Содержит три активных витамина В₁, В₆ и В₁₂ в инъекционной и таблетированной форме^{3,12}
- Ниже риск аллергии⁴



Боль в спине



Нейропатическая боль



Полинейропатия

1. <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>. 2. Tong HJ Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad. Med Singapore 1980; 9; Janka HU et al. The influence of Neurobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine-Steinkopf. Verlag, Darmstadt, 1991: 87-97. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513. 4. Не содержит лидокаин (Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513).

Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях.



8. Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 1. CD000396.
9. Van Tulder M.W., Scholten R.J., Koes B.W., Deyo R.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. Vol. 2. CD000396.
10. Chou R., Huffman L.H. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 147. № 7. P. 505–514.
11. Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 23. № 1. CD000396.
12. Schnitzer T.J., Ferraro A., Hunsche E., Kong S.X. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain // J. Pain Symptom Manage. 2004. Vol. 28. № 1. P. 72–95.
13. Kent P.M., Keating J.L., Buchbinder R. Searching for a conceptual framework for nonspecific low back pain // Man. Ther. 2009. Vol. 14. № 4. P. 387–396.
14. Dordain G., Aumaitre O., Eschaliier A., Decamps A. Vitamin B₁₂, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature // Acta Neurol. Belg. 1984. Vol. 84. № 1. P. 5–11.
15. Caram-Salas N.L., Reyes-García G., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // Pharmacology. 2006. Vol. 77. № 2. P. 53–62.
16. Granados-Soto V., Sánchez-Ramirez G., la Torre M.R. et al. Effect of diclofenac on the antiallodynamic activity of vitamin B₁₂ in a neuropathic pain model in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2004. Vol. 47. P. 92–94.
17. França D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur. J. Pharmacol. 2001. Vol. 421. № 3. P. 157–164.
18. Leuschner J. Antinociceptive properties of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin following repeated oral administration to mice // Arzneimittelforschung. 1992. Vol. 42. № 2. P. 114–115.
19. Jurna I., Carlsson K.H., Kömen W., Bonke D. Acute effects of vitamin B₆ and fixed combinations of vitamin B₁, B₆ and B₁₂ on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol // Klin. Wochenschr. 1990. Vol. 68. № 2. P. 129–135.
20. Rocha-González H.I., Terán-Rosales F., Reyes-García G. et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2004. Vol. 47. P. 84–87.
21. Reyes-García G., Medina-Santillán R., Terán-Rosales F. et al. B vitamins increase the anti-hyperalgesic effect of diclofenac in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2002. Vol. 45. P. 147–149.
22. Brüggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // Klin. Wochenschr. 1990. Vol. 68. № 2. P. 116–120.
23. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // Klin. Wochenschr. 1990. Vol. 68. № 2. P. 107–115.
24. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 11. P. 2589–2599.
25. França D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur. J. Pharmacol. 2001. Vol. 421. № 3. P. 157–164.
26. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins // Schmerz. 1998. Vol. 12. № 2. P. 136–141.
27. Jensen S. Back pain – clinical assessment // Aust. Fam. Physician. 2004. Vol. 33. № 6. P. 393–401.
28. Nakamura M., Nishiwaki Y., Ushida T., Toyama Y. Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan // J. Orthop. Sci. 2011. Vol. 16. № 4. P. 424–432.
29. Sun Y., Lai M.S., Lu C.J. Effectiveness of vitamin B₁₂ on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // Acta Neurol. Taiwan. 2005. Vol. 14. № 2. P. 48–54.
30. Waikakul W., Waikakul S. Methylcobalamin as an adjuvant medication in conservative treatment of lumbar spinal stenosis // J. Med. Assoc. Thai. 2000. Vol. 83. № 8. P. 825–831.

Non-Invasive Treatment of Back Pain: Opportunities of NSAIDs Combined with Neurotropic Vitamins

O.V. Vorobyova

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Vladimirovna Vorobyova, ovvorobeva@mail.ru

Epidemiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of acute and chronic non-specific back pain are discussed in the paper. Opportunities of enhancing analgesic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by using neurotropic group B vitamins are examined. Evidence-based analgesic effects of group B vitamins are outlined in the paper. It is noted that by introducing a combined vitamin drug Neurobion into a combination analgesic therapy allowed to faster relieve pain, provide better mobility and of patient performance.

Key words: acute musculoskeletal back pain, exacerbated chronic back pain, NSAIDs, neurotropic vitamins, Neurobion



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

16–17 ноября 2015 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ Специализированная помощь в работе врача-педиатра

Организаторы:

- Правительство г. Москвы
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011–2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции
ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
Электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Петряйкина Елена Ефимовна
Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9
Административный корпус, кабинет 3
Телефон: +7-903-170-23-69
Электронная почта: lepet_morozko@mail.ru

22-я Международная специализированная выставка

аптека

2015



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



7-10
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

www.aptekaexpo.ru

Организатор:

ЕВРОЭКСПО



EUROEXPO



МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

20-23 АПРЕЛЯ 2016

Отель Ренессанс Москва Монарх Центр

WWW.OBESITYMOSCOW2016.RU

В программе Конгресса доклады и обучающие семинары, посвящённые традиционным и современным технологиям бариатрической хирургии – желудочному шунтированию, бандажированию желудка, рукавной гастропластике, билиопанкреатическому шунтированию (операциям Duodenal Switch), новейшим малоинвазивным технологиям. Делегаты обсудят технику проведения операций, возможные осложнения, а также конкретные клинические случаи.

Организаторы



Конгресс-оператор - компания «СТО Конгресс»
www.obesitymoscow2016.ru
телефон: +7 (495) 960 21 90 доб. 146
e-mail: obesity@ctogroup.ru
Анастасия Федосова

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. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

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