

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

42
2014

*неврология и
психиатрия №4*

Тема номера

Инсульт: лечение и вторичная профилактика

Этиология и клинические проявления
сосудистых когнитивных расстройств

Принципы диагностики и терапии
центральной постинсультной боли

Профилактика повторного инсульта
у пациентов с фибрилляцией предсердий

Тизанидин в лечении постинсультной
спастичности

Нейропротективный потенциал
мемантина при ишемическом инсульте



IV МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ ПОСЛЕ ТРАВМЫ МОЗГА: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

3–4 ОКТЯБРЯ 2014

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Аэропорт»

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Фундаментальные основы восстановления психической деятельности после комы

Клинические аспекты механизмов восстановления сознания

Диагностика и прогноз расстройств сознания

Проблемы сознания в анестезиологии и реанимации

Нейрофизиологические корреляты состояния сознания и перспектив его восстановления

Хирургические и реанимационные аспекты нейропротекции и нейрореабилитации

Психологическая реабилитация и психотерапия при нарушениях сознания

Пути повышения качества жизни пациентов с нарушением мозговой деятельности

Фармакотерапия расстройств сознания

УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ ДЛЯ АККРЕДИТОВАННЫХ УЧАСТНИКОВ – БЕСПЛАТНОЕ

Информация о конференции размещена на сайте www.congress-ph.ru



Технический комитет конференции:
МОО «Человек и его здоровье»

Тел./факс: (812) 380-3155, 380-3156
www.congress-ph.ru ph@peterlink.ru

Российская медицинская академия
последипломного образования
Федеральное медико-биологическое
агентство России



28 ноября 2014

Научно-практическая конференция
с международным участием

Когнитивные нарушения и деменция в клинической практике

Председатель конференции:

Левин Олег Семенович - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой
неврологии ГОУ ДПО РМАПО МЗ РФ

В программе конференции:

Умеренное когнитивное расстройство: диагностика и лечение;
Базисная терапия деменций;
Болезнь Альцгеймера и другие дегенеративные деменции;
Нейровизуализация в диагностике поражений мелких мозговых сосудов;
Дисциркуляторная энцефалопатия;
Разбор больных с когнитивными нарушениями с дегенеративной и сосудистой патологией;
Когнитивные нарушения и ангиохирургические методы лечения;
Постинсультные когнитивные нарушения;
Соотношение когнитивных и аффективных нарушений;
Нарушение сна у пациентов с когнитивными нарушениями.

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал.
Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9 (ст. метро Краснопресненская, Смоленская, Баррикадная).

Начало работы конференции в 9.00.

Регистрация и более 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.

**Участие в конференции бесплатное,
по предварительной регистрации.**

Технический организатор
EEC Medical
Educational Event Coordinator

14 ноября 2014, Москва

ФГБУ «НЦПЗ» РАМН



Научно-практическая конференция

Развитие идей А. В. Снежневского в современной психиатрии

Конференция приурочена к 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского.

Председатель конференции

Академик РАН Александр Сергеевич Тиганов -

директор ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН.

Место проведения:

Большой конференц-зал ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

Адрес: Москва, Каширское шоссе, 34, станция метро «Каширская».

Начало работы конференции в 9.00.

Регистрация и более 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.

Участие в конференции бесплатное, по предварительной регистрации.

Технический организатор

EEC Medical

Educational Event Coordinator

Содержание

Лекции для врачей

В.В. ЗАХАРОВ Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта	6
И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ Когнитивные нарушения у пациентов с острой и хронической церебральной ишемией: этиология, патогенез, принципы терапии	16
М.В. ЧУРЮКАНОВ Центральная постинсультная боль: принципы диагностики и коррекции	24
Н.В. ВАХНИНА Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений	32

Клиническая эффективность

Э.А. КАТУШКИНА, О.Е. ЗИНОВЬЕВА Возможности применения препарата тизанидин (Сирдалуд®) у пациентов с постинсультной спастичностью	40
О.Д. ОСТРОУМОВА, В.М. ФОМИНА Эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий	46

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.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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 Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

med@webmed.ru

Contents

Clinical Lectures

V.V. ZAKHAROV Glutamatergic Therapy in Rehabilitation Period after Ischemic Stroke	6
I.S. PREOBRAZHENSKAYA Cognitive Disorders in Patients with Acute and Chronic Cerebral Ischemia: Etiology, Pathogenesis, Principles of Therapy	16
M.V. CHURYUKANOV Central Post-Stroke Pain: Principles of Diagnostics and Correction	24
N.V. VAKHNINA Prophylaxis and Treatment of Post-Stroke Cognitive Disorders	32

Clinical Efficacy

E.A. KATUSHKINA, O.Ye. ZINOVYEVA Opportunities for Using Tizanidine (Sirdalud®) in Patients with Post-Stroke Spasticity	40
O.D. OSTROUMOVA, V.M. FOMINA Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Prophylaxis of Repeated Cerebral Stroke in Patients with Atrial Fibrillation	46

Уважаемые читатели!



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

Инсульт остается чрезвычайно актуальной неврологической проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется 15–20 млн новых случаев инсульта. Предполагается, что эта цифра не отражает реальную ситуацию, поскольку многие пациенты со стертой или атипичной клинической картиной не обращаются к врачу или им ставят неверный диагноз. В Российской Федерации заболеваемость инсультом одна из самых высоких в мире и составляет 400–450 тыс. новых случаев в год.

Инсульт является третьей после болезней сердца и онкологических заболеваний причиной смерти и самой распространенной причиной стойкой инвалидизации. Треть пациентов, перенесших инсульт, погибают в остром периоде, а в течение первого года после острого нарушения мозгового кровообращения показатель смертности достигает 50%. Из выживших не менее трети навсегда утрачивают трудоспособность, у четверти пациентов развивается слабоумие.

Проблема инсульта является междисциплинарной и находится на стыке различных медицинских специальностей: неврологии, кардиологии, терапии, эндокринологии, сосудистой хирургии. Однако основная ответственность за ведение пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, безусловно, лежит на неврологах. Именно неврологи должны определять основную стратегию и тактику профилактики повторных инсультов и лечения уже имеющихся осложнений.

Как уже давно и хорошо известно, инсульт является не самостоятельным заболеванием, а осложнением различных сердечно-сосудистых патологических состояний. Именно поэтому в отсутствие терапии базисного сердечно-сосудистого заболевания для острых нарушений мозгового кровообращения характерна тенденция к повторению. Профилактика повторных инсультов – важнейшая задача, которая должна решаться с первых же часов после острого нарушения мозгового кровообращения. Для осуществления действенной профилактики необходимо установить непосредственную причину нарушения мозгового кровообращения в каждом конкретном случае. Чаще всего это артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз, мерцательная аритмия предсердий, другая кардиальная патология с высоким риском тромбоэмболии в головной мозг. Соответственно профилактика повторных инсультов должна включать проведение корректно подобранной антигипертензивной терапии, назначение антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов, снижение уровня липопротеинов крови, воздействие на другие известные факторы риска. Считается, что до 80–90% острых нарушений мозгового кровообращения может быть предотвращено при осуществлении адекватной профилактики.

Как правило, выраженность неврологической симптоматики, которая развилась в результате инсульта, уменьшается в первые 6–12 месяцев (восстановительный период). Это связано с феноменом нейропластичности – изменчивости нервной ткани, в результате чего сохранные отделы головного мозга берут на себя функции пострадавших отделов. Лечебная гимнастика, сенсорная стимуляция, речевая и когнитивная реабилитация способствуют активации функциональной перестройки центральной нервной системы и, следовательно, увеличению темпа и выраженности восстановления неврологических функций. Предпринимаются также попытки медикаментозного воздействия на процессы нейропластичности. Основные проблемы, с которыми сталкиваются лечащие врачи при ведении пациентов, перенесших инсульт, – это двигательные расстройства, в том числе спастичность, хронические болевые синдромы и другие сенсорные нарушения, психические расстройства, такие как постинсультная деменция и депрессия. Все эти вопросы, а также подходы к вторичной профилактике инсультов обсуждаются в данном номере журнала. При этом основной акцент мы сделали на практических аспектах ведения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. *



Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта

В.В. Захаров

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

В статье обсуждается возможность фармакологического воздействия на темпы и степень восстановления неврологических функций после инсульта. Важнейшую роль в регуляции процессов нейропластичности и репарации играет глутаматергическая система. Без глутаматергической нейротрансмиссии невозможна синаптическая передача возбуждающих нейрональных разрядов, однако при цереброваскулярной патологии наблюдается избыточность глутаматергической медиации. Отмечается, что фармакологическая модуляция глутаматергической активности головного мозга может оказывать благоприятное воздействие на течение восстановительного периода после острого нарушения мозгового кровообращения. Одним из препаратов, строго дозированно повышающим возбудимость постсинаптической нерональной мембраны к глутамату и таким образом уменьшающим церебральную глутаматергическую активность, не блокируя ее полностью, является мемантин (Акатинол Мемантин). Мемантин в восстановительном периоде после ишемического инсульта способствует не только уменьшению выраженности когнитивных расстройств, но и регрессу инвалидизации вследствие неврологических нарушений в целом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, восстановительный период, функциональные дефекты, глутаматергическая активность, мемантин

Ведение пациентов в постинсультном периоде включает два стратегических направления: профилактику повторного инсульта и уменьшение функционального дефекта,

вызванного уже состоявшимся острым нарушением мозгового кровообращения. К настоящему времени алгоритмы и рекомендации по вторичной профилактике для большинства клинических

ситуаций детально разработаны на основании проведенных крупных международных рандомизированных исследований. Оценить эффективность реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию уже имеющегося функционального дефекта, методологически значительно труднее. Это связано с понятными трудностями создания плацебоконтроля и применения слепого метода при оценке эффективности немедикаментозных методов реабилитации, а также необходимостью индивидуального подхода, невозможностью стандартизации и этическими проблемами. В этой связи современные рекомендации по нейрореабилитации базируются на открытых ретроспективных наблюдениях, построенных по принципу «случай – контроль» [1]. Подобные наблюдения с позиций доказательной медицины по степени достоверности уступают проспективным двойным слепым рандомизированным исследованиям. Тем не менее необходимость и целесообразность реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт, не вызывает сомнений. Менее однозначно отношение международного научного сообщества к попыткам медикаментозного



воздействия на темпы и степень восстановления неврологических функций после инсульта. Однако исходя из теоретических предпосылок и накопленного клинического опыта, применение ряда лекарственных средств с целью фармакологической поддержки реабилитационных мероприятий может быть целесообразным. Наиболее обосновано немедикаментозное и фармакологическое воздействие на имеющийся функциональный дефект во время восстановительного периода. Согласно общепринятым представлениям восстановительный период длится первые 12 месяцев после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Иногда восстановительный период разделяют на ранний (первые шесть месяцев) и поздний (7–12 месяцев). Наиболее высокие темпы восстановления утраченных функций наблюдаются в самые ранние сроки после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Однако некоторый регресс неврологической симптоматики, в том числе дисфазических расстройств, возможен и в более отдаленный период.

Темпы и степень восстановления нарушенных неврологических функций после ишемического инсульта зависят от целого ряда факторов [2–7]. Во-первых, имеет значение возраст пациента. Хорошо известно, что компенсаторные возможности головного мозга высоки в детском и юношеском возрасте и снижаются по мере старения. Именно поэтому чем в более позднем возрасте произошло острое нарушение мозгового кровообращения, тем менее оптимистичен прогноз в отношении регресса неврологических нарушений.

Во-вторых, чем больше объем ишемического очага, тем на меньшую степень восстановления неврологических функций следует рассчитывать. Менее благоприятного исхода следует также ожидать при поражении

функционально значимых зон головного мозга.

В-третьих, скорость восстановления неврологических функций зависит от наличия когнитивных, в том числе коммуникативных, расстройств. По результатам многочисленных клинических наблюдений, значительные когнитивные нарушения в восстановительном периоде – это плохой прогностический признак. Значительная выраженность расстройств высших психических функций свидетельствует о тяжелом морфологическом поражении головного мозга и об исчерпанности церебральных компенсаторных возможностей. Кроме того, пациенты с когнитивными нарушениями, в особенности при наличии трудностей коммуникации с окружающими, например, при дисфазических расстройствах, не способны в должной мере выполнять рекомендации врача и участвовать в реабилитационном процессе.

В-четвертых, играет роль наличие постинсультной депрессии. Связь темпов и степени восстановления неврологических функций с эмоциональными нарушениями, вероятно, имеет такое же объяснение, как и связь с когнитивными расстройствами. Следует также подчеркнуть, что у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, когнитивные и эмоциональные расстройства очень часто сосуществуют в структуре единого неврологического синдрома, обусловленного дисфункцией передних отделов головного мозга в результате лейкоареоза или локального сосудистого повреждения.

И наконец, в-пятых, на скорость восстановления неврологических функций влияют время начала, продолжительность, интенсивность и корректность реабилитационных мероприятий.

Уменьшение выраженности неврологических расстройств и функционального дефекта в восстановительном периоде

после ишемического инсульта обусловлено следующими механизмами:

- уменьшением выраженности локального отека, снятием дишаза (функционального паралича жизнеспособных нейронов), восстановлением нормального уровня бодрствования и активацией коры головного мозга со стороны стволово-подкорковых структур. Данные процессы наиболее значимы в первые дни после инсульта. Они начинаются и протекают самостоятельно и мало зависят от проводимой лекарственной терапии или немедикаментозного воздействия;
- активизацией репаративных процессов головного мозга. Как известно, структурно-функциональные свойства нервной ткани могут существенно меняться в течение жизни сообразно той ситуации, в которой находится организм. Способность нервной ткани, в том числе головного мозга, адаптироваться к изменениям принято обозначать как нейропластичность. Данное свойство имеет первостепенное значение при обучении, приобретении новых знаний и навыков, а также для репарации после повреждения головного мозга, в том числе в результате острого нарушения мозгового кровообращения;
- реадaptацией, приспособлением пациента к имеющемуся дефекту. Например, пациент может активнее использовать здоровую конечность, которая начинает выполнять часть функций паретичной. При этом происходит уменьшение степени функциональной недостаточности в отсутствие регресса неврологической симптоматики.

Главной мишенью врачебного воздействия в восстановительном периоде являются процессы, лежащие в основе нейропластичности. Данное фундаментальное свойство нервной сис-

Неврология



темы обусловлено способностью к образованию новых нейронов (нейрогенез) и изменением микроструктурных и функциональных свойств существующих нейронов.

Согласно экспериментальным данным, церебральная ишемия и гипоксия сопровождаются активацией нейрогенеза, то есть процесса появления и дифференцировки новых нейронов [8–10]. Компенсаторное значение данного феномена очевидно. Международное неврологическое сообщество в течение многих десятилетий отрицало саму возможность формирования и дифференцировки новых нейронов, несмотря на то что первые экспериментальные доказательства нейрогенеза были представлены еще в 1962 г. [11]. Незыблемой аксиомой оставалось утверждение классика нейронаук С.Р. Кахала: «Как только развитие закончено, рост и регенерация аксонов и дендритов прекращаются. Центры взрослого мозга представляют собой нечто установленное, законченное и неизменное. Все может умереть, ничто не может быть восстановлено. Для будущей науки это, по-видимому, неизбежная закономерность» [12]. Базирующееся на убеждении о статичности нервной системы высказывание «нервные клетки не восстанавливаются» прочно вошло в число распространенных в нашей стране фразеологизмов. Однако в 1990-х гг. было убедительно продемонстрировано, что нейрогенез представляет собой одну из основополагающих особенностей функционирования головного мозга и наблюдается в течение всей жизни. В головном мозге приматов ежедневно образуются от 20 до 40 тысяч новых нейронов ежедневно [13, 14].

В настоящее время установлено, что в головном мозге человека нейрогенез осуществляется в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и субэпендимальных отделах боковых желудочков [12]. Выделяют несколько этапов нейрогенеза [12]:

- пролиферация и деление стволовых клеток мозга, которые запускаются с помощью специфических молекулярных сигналов (нейротрофических факторов, нейромедиаторов);
- селекция нейробластов путем апоптоза «ненужных» клеток;
- миграция новообразованных клеток из первичных зон нейрогенеза к ольфакторным луковицам и далее радиально к месту конечного назначения. Показано, что в восстановительном периоде после ишемического инсульта местом конечного назначения является в первую очередь перинфарктная зона;
- дифференцировка новообразованных клеток в зрелые нейроны, астроциты и олигодендроциты;
- включение зрелых нейронов в нейрональные сети путем образования синаптических и функциональных связей с другими нейронами. Вторичная селекция новых нейронов – апоптоз тех клеток, которые не включились в необходимые мозгу нейрональные сети.

Как уже было отмечено выше, локальная ишемия головного мозга считается одним из факторов, активирующих процессы нейрогенеза. Другим важным активизирующим фактором является так называемая обогащенная внешняя среда. В экспериментальных условиях она создается путем полимодальной сенсорной стимуляции (зрительной, слуховой, тактильной) экспериментальных животных, повышенной двигательной активностью, в том числе игровой, достаточным питанием [15, 16]. Можно обоснованно предположить, что проведение реабилитационных мероприятий, мотивирование пациента к активному участию в них, положительное эмоциональное подкрепление и создание максимально возможного эмоционального комфорта способствуют усилению процессов нейрогенеза в восстановительном периоде. Таким образом, ре-

зультатом нейрореабилитации является в том числе активизация процессов нейрогенеза.

Показано: чем старше человек, тем менее интенсивно происходит нейрогенез, что, вероятно, является одной из причин уменьшения пластичности головного мозга в пожилом и старческом возрасте [17, 18].

На молекулярном уровне процессы нейрогенеза регулируются таканевыми нейротрофическими факторами и нейротрансммиттерами. Церебральный нейротрофический фактор, тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста, трансформирующий фактор роста, костный морфогенный белок, интерлейкин 6, ингибирующий фактор лейкемии и некоторые другие молекулы выполняют сигнальную функцию, запускаящую процесс нейрогенеза. В то же время провоспалительные тканевые медиаторы ингибируют образование новых нейронов и способствуют их апоптозу [12]. В этой связи представляется возможным медикаментозное воздействие на процессы нейрогенеза и нейропластичности путем активации стимулирующих тормозящую ингибирующих механизмов [19].

Нейрогенез – не единственный и не главный механизм нейропластичности. Число новообразованных в результате этого процесса нейронов очень мало в сравнении с общей массой головного мозга. По этой причине не меньшее, а возможно, существенно большее значение для церебральных репаративных процессов имеет микроструктурная и функциональная перестройка зрелых и давно сформированных нейронов. Хорошо известно, что в процессе жизнедеятельности клетки головного мозга могут изменять число дендритов, шипиков, образовывать новые синапсы [4, 19]. Цель этих процессов – формирование новых нейрональных сетей, выполняющих определенную, необходимую для индивидуума функцию. По сути создание новых функ-



циональных систем играет ключевую роль для приобретения индивидуумом новых знаний, то есть для обучения. При повреждении мозга те же процессы выполняют репаративную роль, так как восстановление нарушенных неврологических функций представляет собой не что иное как переобучение нервных клеток и приобретение ими новых навыков, за которые ранее были ответственны другие нейроны. По данным исследований, весьма активно структурно-функциональная перестройка на клеточном уровне происходит в противоположном полушарии головного мозга, в отделах, симметричных очагу поражения [4, 20–25].

Важнейшее значение для процессов обучения и, следовательно, репарации имеет феномен постсинаптической потенциации. Он связан с наличием на постсинаптической мембране глутаматергического синапса двух типов ионных каналов: быстрых, снабженных АМРА-рецепторами, и медленных, снабженных NMDA-рецепторами. Медленные ионные каналы открываются лишь при определенном отклонении мембранного потенциала от исходного значения в результате активации быстрых АМРА-рецепторов. Их открытие ведет к накоплению внутриклеточного кальция, который затем в отсутствие повторных активаций медленно выводится из клетки. Медленный темп выведения ионов кальция обуславливает достаточно длительное сохранение мембранного потенциала в измененном состоянии. Благодаря этому повторное возбуждение постсинаптической мембраны происходит проще, что облегчает повторное проведение импульсов по активным и функционально значимым нейрональным сетям (феномен проторения пути) [24–26].

Однако при различных патологических состояниях нормальный паттерн синаптической передачи в глутаматергических синапсах нарушается. Как цереб-

роваскулярная патология, так и нейродегенеративный процесс сопровождаются патологическим увеличением активности церебральной глутаматергической системы [27–29]. Это приводит к появлению феномена постсинаптической потенциации в функционально значимых и незначимых синапсах. В этой связи теряется физиологический смысл постсинаптической потенциации как феномена, призванного выделять из множества функциональных систем головного мозга наиболее важные в актуальной ситуации. В результате обучение, приобретение новых знаний и церебральные репаративные процессы значительно затрудняются.

Таким образом, важнейшую роль в регуляции процессов нейропластичности и репарации играет глутаматергическая система. Глутамат представляет собой универсальный возбуждающий медиатор головного мозга человека. Без глутаматергической нейротрансмиссии невозможна синаптическая передача возбуждающих нейрональных разрядов и, следовательно, невозможно установление новых связей между нейронами и формирование новых функциональных систем. В то же время при цереброваскулярной патологии наблюдается избыточность глутаматергической медиации вследствие повышенного выброса глутамата из ишемизированных нейронов. Повышение глутаматергической активности также ведет к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, нарушает процессы обучения и репарации и, кроме того, способствует дополнительному повреждению и преждевременной гибели нейронов из-за истощения энергетических ресурсов клетки. Как известно, повышение глутаматергической активности является одним из важных звеньев повреждения нейронов в зоне ишемической полутени (рис. 1) [29]. Повышение глутаматергической активности в головном

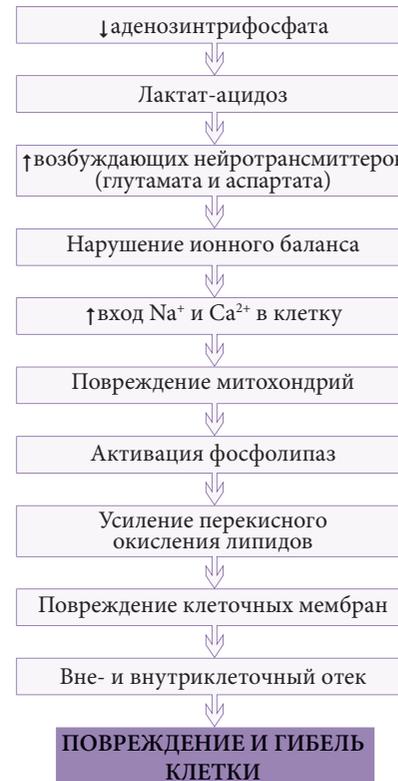


Рис. 1. Ишемический каскад

мозге наблюдается также при болезни Альцгеймера, будучи следствием накопления в церебральной паренхиме патологического амилоидного белка [27, 28].

Исходя из вышеизложенного, медикаментозное подавление активности церебральной глутаматергической системы теоретически должно способствовать более эффективному протеканию церебральных репаративных процессов в восстановительном периоде после остро нарушения мозгового кровообращения. Однако при этом уменьшение глутаматергической активности головного мозга должно быть строго дозированным, так как полная блокада глутаматергической передачи сделает процессы формирования новых нейрональных функциональных систем, а следовательно, обучения и репарации невозможными.

Из препаратов, имеющих сегодня в распоряжении неврологов, свойством строго дозированно повышать возбудимость постси-

Неврология



наптической нерональной мембраны к глутамату и таким образом уменьшать церебральную глутаматергическую активность, не блокируя ее полностью, обладает мемантин (Акатинол Мемантин). Мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамантан) был впервые синтезирован в начале 1960-х гг. в качестве сахароснижающего препарата. Однако последующие исследования показали, что мемантин не влияет на уровень гликемии, зато обладает рядом эффектов в отношении центральной нервной системы. В 1972 г. препарат был зарегистрирован в Германии в качестве лекарственного средства, воздействующего на центральную нервную систему. Мемантин позиционировался для лечения болезни Паркинсона, спастичности при детском церебральном параличе и других церебральных заболеваний, в качестве пробуждающего препарата при коматозных состояниях и для лечения когнитивных нарушений в пожилом возрасте. По последнему показанию были достигнуты наибольшие терапевтические успехи, и с 1980-х гг. основная область использования мемантина – когнитивные расстройства и деменция различной этиологии [30, 31]. Механизм действия мемантина заключается в восстановлении нормального паттерна глутаматергической передачи в головном мозге. Мемантин является неконкурентным обратимым блокатором NMDA-рецепторов

к глутамату. В норме в состоянии покоя медленные кальциевые каналы закрыты ионами магния. Ионы магния освобождаются от связи с нейрональными белками и открывают кальциевые каналы только при изменении мембранного потенциала, вызванного активацией быстрых AMPA-рецепторов и поступлением в клетку ионов натрия (рис. 2). Мемантин выполняет роль ионов магния, но с большим сродством к белкам нейрональной мембраны. Другими словами, для открытия канала необходимо более значительное поступление ионов натрия и более значительное изменение мембранного потенциала. Патологическое увеличение глутаматергической активности нивелируется увеличением порога возбудимости постсинаптической мембраны на фоне применения мемантина [30, 31]. Нормализация физиологического паттерна глутаматергической передачи на фоне применения мемантина лежит в основе нейропротективного эффекта данного препарата, а также его благоприятного влияния на тесно взаимосвязанные между собой процессы обучения, познавательной деятельности и репарации. Нейропротективный эффект мемантина связан с уменьшением глутаматергической эксайтотоксичности и подтвержден в многочисленных экспериментах на культурах нейронов гиппокампа, других корковых зон, а также кле-

ток сетчатки. Добавление мемантина в культуру клеток уменьшало повреждающий эффект глутамата или его агонистов без нарушения процессов формирования долговременной постсинаптической потенциации. В отличие от этого использование необратимых блокаторов NMDA-рецепторов (+МК-801) вело к нарушению физиологической роли глутаматергической системы [32–35]. Нейропротективный эффект мемантина был также продемонстрирован в ряде работ, посвященных моделированию острой локальной или глобальной церебральной ишемии. Показано, что предварительное введение высоких доз мемантина способствует уменьшению острой глутамат-опосредованной эксайтотоксичности в эксперименте на животных моделях с диффузной церебральной ишемией или локальной ишемией лобных долей [32, 35–38]. В работах P.E. Stieg и соавт. [37], L.Y. Wang и соавт. [39], H.S. Chen и соавт. [38] установлено, что введение мемантина в первые 30 минут – два часа после моделирования локальной церебральной ишемии приводит к уменьшению зоны инфаркта мозга по сравнению с контрольной группой. В других исследованиях введение мемантина в остром периоде глобальной церебральной ишемии способствовало уменьшению выраженности последующих когнитивных расстройств [36, 40]. По некоторым данным, на фоне использования мемантина наблюдается более полное восстановление не только когнитивных, но и других неврологических функций [41]. В клинической практике Акатинол Мемантин широко применяется при деменциях различной этиологии и степени выраженности [42–45]. Есть также положительный опыт использования данного препарата при умеренных когнитивных нарушениях [46, 47]. В целом способность Акатинола Мемантина уменьшать выраженность когнитивных нарушений в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений. В восстановительном периоде

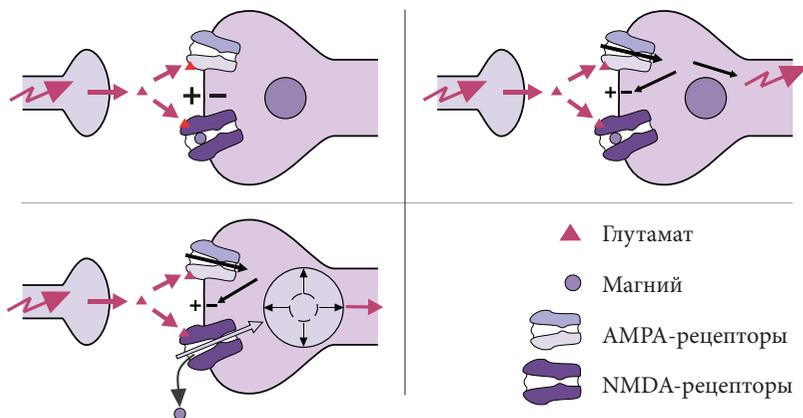


Рис. 2. Глутаматергический синапс



после инсульта использование Акатинола Мемантина может иметь несколько обоснований. Так, нейропротективный эффект препарата способствует уменьшению отрицательного влияния сопутствующих патологических процессов: хронической цереброваскулярной недостаточности или начальных стадий нейродегенеративного процесса. Акатинол Мемантин оказывает благоприятное влияние на когнитивные функции, которые нарушаются не менее чем в трети случаев ишемического инсульта. Когнитивное улучшение само по себе способствует уменьшению функционального дефекта и инвалидизации. Кроме того, как говорилось выше, выраженные когнитивные расстройства являются предиктором неблагоприятного исхода восстановительного периода после ишемического инсульта. Наконец, нормализация глутаматергической передачи на фоне применения Акатинола Мемантина оказывает благоприятное влияние на церебральные репаративные процессы в целом.

Клинический опыт использования Акатинола Мемантина в восстановительном периоде был представлен в работе В.А. Парфенова и соавт. [48]. В исследование было включено 40 пациентов (средний возраст $68,5 \pm 3,4$ года) с неврологическими расстройствами легкой и умеренной выраженности и постинсультными когнитивными нарушениями (таблица). 20 из них в дополнение к базисной терапии, направленной на профилактику повторного инсульта, получали Акатинол Мемантин в дозе 20 мг/сут. Акатинол Мемантин назначался на седьмой – десятый день после острого нарушения мозгового кровообращения на срок три месяца. В контрольной группе 20 пациентов, подобранных по полу, возрасту, уровню образования и выраженности когнитивных расстройств, получали только базисную терапию. Исследование имело открытый контролируемый проспективный дизайн. На фоне использования Акатинола

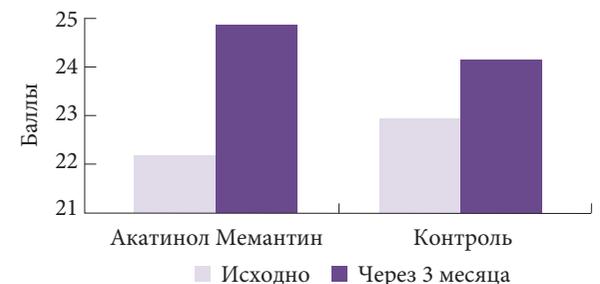
Таблица. Исходные характеристики пациентов в восстановительном периоде после ишемического инсульта [48]

Показатель	Группа лечения Акатинолом Мемантином (n = 20, средний возраст 69 лет)	Контрольная группа (n = 20, средний возраст 68 лет)
Тяжесть инсульта по шкале NIH-NINDS, баллы	$3,3 \pm 1,9$	$2,9 \pm 1,9$
Степень инвалидизации по шкале Рэнкина, баллы	$2,5 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,7$
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	$22,4 \pm 4,1$	$23,4 \pm 3,1$
Батарея тестов для оценки лобной дисфункции, баллы	$10,8 \pm 3,0$	$12,2 \pm 2,4$
Тест рисования часов, баллы	$5,1 \pm 2,3$	$7,2 \pm 2,2$

Мемантина был зафиксирован более быстрый и выраженный регресс когнитивных расстройств по всем используемым в работе нейропсихологическим тестам по сравнению с контрольной группой (рис. 3). Одновременно отмечен и более значимый регресс степени инвалидизации в целом, оцениваемый по шкале Рэнкина (рис. 4). Приведенные данные согласуются с предположением о том, что использование Акатинола Мемантина в восстановительном периоде после ишемического инсульта способствует не только уменьшению выраженности когнитивных расстройств, но и в целом регрессу инвалидизации вследствие неврологических нарушений.

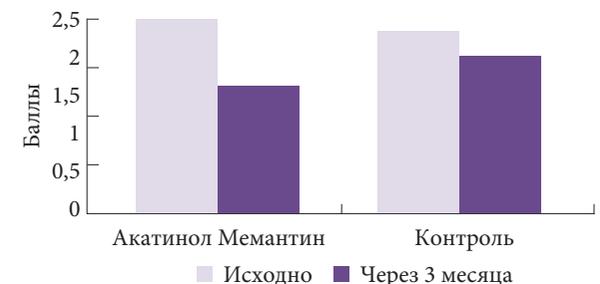
Высокий уровень безопасности и хорошая переносимость являются отличительными чертами мемантина, особенно важными при использовании препарата у пожилых пациентов. Более чем 40-летний опыт практического применения свидетельствует, что данный препарат не вызывает опасных для жизни и здоровья осложнений. Он может назначаться пациентам с сопутствующими соматическими заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистой системы, печени и ограниченно в меньших дозах почек. Препарат не воздействует на печеночные цитохромные ферментативные системы, поэтому не вступает во взаимодействие с другими лекарственными средствами. Противопоказанием к назначению мемантина является

неконтролируемая эпилепсия, так как теоретически препарат может увеличивать судорожную активность головного мозга. Среди побочных эффектов препарата чаще всего называется его способность вызывать психомоторное возбуждение из-за опре-



$p < 0,05$ между группой лечения Акатинолом Мемантином и контрольной группой через три месяца терапии.

Рис. 3. Динамика когнитивных нарушений по краткой шкале оценки психического статуса на фоне терапии Акатинолом Мемантином и в контрольной группе [48]



$p < 0,05$ между группой лечения Акатинолом Мемантином и контрольной группой через три месяца терапии.

Рис. 4. Динамика инвалидизации по шкале Рэнкина на фоне применения Акатинола Мемантина и в контрольной группе [48]



деленного психоактивирующего эффекта. Однако этот эффект регистрируется крайне редко: по статистике, частота случаев психомоторного возбуждения у пациентов с деменцией на фоне мемантина меньше, чем на фоне

плацебо [30, 31, 49].

Таким образом, фармакологическая модуляция глутаматергической активности головного мозга может оказывать благоприятное воздействие на течение восстановительного периода после острого нарушения

мозгового кровообращения. По нашему мнению, целесообразно проведение дальнейших исследований глутаматергических препаратов с применением двойного слепого метода. *

Литература

1. VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation in the primary care setting West Virginia medical institute incorporation // www.guideline.gov/content.aspx?id=25629.
2. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 4. С. 4–8.
3. Васильев А.С., Бабенков Н.В., Носенко Е.М. и др. Реабилитация и ведение больных с полушарным инсультом в свете новой концепции патогенеза постинсультного двигательного дефицита // Клинический вестник. 2001. № 2. С. 34–37.
4. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Статолокомоторные нарушения у больных с полушарным инсультом // Клиническая геронтология. 2007. Т. 13. № 8. С. 42–49.
5. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта // Русский медицинский журнал. 2003. № 25. С. 1390–1394.
6. Petrilli S., Durufle A., Nicolas B. et al. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2002. Vol. 11. P. 330–335.
7. Tzvetanov P., Rouseff R.T., Milanov I. Lower limb SSEP changes in stroke-predictive values regarding functional recovery // Clin. Neurol. Neurosurg. 2002. Vol. 105. № 2. P. 121–127.
8. Liu J., Solway K., Messing R.O. et al. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils // J. Neurosci. 1998. Vol. 18. № 19. P. 7768–7778.
9. Sharp F.R., Liu J., Bernabeu R. Neurogenesis following brain ischemia // Brain Res. Dev. Brain Res. 2002. Vol. 134. № 1–2. P. 23–30.
10. Sun X., Zhang Q.W., Xu M. et al. New striatal neurons form projections to substantia nigra in adult rat brain after stroke // Neurobiol. Dis. 2012. Vol. 45. № 1. P. 601–609.
11. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? // Science. 1962. Vol. 135. № 3509. P. 1127–1128.
12. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: Икар, 2013.
13. Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T. et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus // Nat. Med. 1998. Vol. 4. № 11. P. 1313–1317.
14. Gould E., Reeves A.J., Graziano M.S. et al. Neurogenesis in the neocortex of adult primates // Science. 1999. Vol. 286. № 5439. P. 548–552.
15. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment // Nature. 1997. Vol. 386. № 6624. P. 493–495.
16. Rizzi S., Bianchi P., Guidi S. et al. Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period // Brain Res. 2011. Vol. 1415. P. 23–33.
17. Cuppini R., Bucherelli C., Ambrogini P. et al. Age-related naturally occurring depression of hippocampal neurogenesis does not affect trace fear conditioning // Hippocampus. 2006. Vol. 16. № 2. P. 141–148.
18. Gould E., Reeves A.J., Fallah M. et al. Hippocampal neurogenesis in adult old world primates // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1999. Vol. 96. № 9. P. 5263–5267.
19. Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 1. С. 4–13.
20. Tillerson J.L., Miller G.W. Forced limb-use and recovery following brain injury // Neuroscientist. 2002. Vol. 8. № 6. P. 574–585.
21. Nieto-Sampedro M., Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age // J. Neural. Transm. 2005. Vol. 112. № 1. P. 3–27.
22. Neuroplasticity and repair in the central nervous system. Implications for Health Care // WHO Offset Publ. 1983. Vol. 73. P. 1–56.
23. Gage F.H. Structural plasticity of the adult brain // Dialog Clin. Neurosci. 2004. Vol. 6. № 2. P. 135–141.
24. Bütefisch C.M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke // Neuroscientist. 2004. Vol. 10. P. 163–173.
25. Ziemann U., Muellbacher W., Hallett M. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex // Brain. 2001. Vol. 124. Pt. 6. P. 1171–1181.
26. Lomo T. The discovery of long-term potentiation // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2003. Vol. 358. № 1432. P. 617–620.
27. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003.
28. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. М., 2002.
29. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
30. Parson C.G., Danysz W., Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data // Neuropharmacology. 1999. Vol. 38. P. 735–767.
31. 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.
32. Chen H.S., Pellegrini J.W., Aggarwal S.K. et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA)

АКАТИНОЛ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ДЕМЕНЦИИ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

- ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ
- ПОВЫШАЕТ КОМПЛАЕНТНОСТЬ ТЕРАПИИ

Н.В. Начать терапию

со стартовой упаковки 1х день.

Продолжить – 20 мг 1х день.



Акатинол Мемантин®. Регистрационный номер: ПН 014961/01, 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 5мг, 10 мг, 15 мг, 20мг №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. Реклама.

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



- responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA-receptors-mediated neurotoxicity // *J. Neurosci.* 1992. Vol. 12. P. 4427–4436.
33. *Kriegelstein J., El Nasr M.S., Lippert K.* Neuroprotection by memantine as increased by hypothermia and nimodipine // *Eur. J. Pharm. Sci.* 1997. Vol. 5. P. 71–77.
 34. *Parsons C.G., Danysz W., Bartmann A. et al.* Aminoalkyl-cyclohexanes are novel uncompetitive NMDA receptor antagonists with strong voltage-dependency and fast blocking kinetics: in vitro and in vivo characteristics // *Neuropharmacology.* 1999. Vol. 38. № 1. P. 85–108.
 35. *Frankiwicz T., Parsons C.G.* Effects of NMDA-receptors antagonists on long-term potentiation and hypoxic: hypoglycaemic excitotoxicity in hippocampal slices // *Soc. Neurosci. Abs.* 1998. Vol. 12. № 24. P. 179.
 36. *Block F., Schwarz M.* Memantine reduce functional and morfological consequences induced by global ischemia in rats // *Neurosci. Lett.* 1996. Vol. 208. № 1. P. 41–44.
 37. *Stieg P.E., Sathi S., Alvarado S.P. et al.* Post-stroke neuroprotection by memantine minimally affects behavior and does not block LTP // *Soc. Neurosci. Abs.* 1993. Vol. 19. № 619. P. 9.
 38. *Chen H.S., Wang Y.F., Rayudu P.V. et al.* Neuroprotective concentration of the N-methyl-D-aspartate open-channel blocker memantine are effective without cytoplasmic vacuolation following post-ischemic administration and do not block maze learning or long-term potentiation // *Neuroscience.* 1998. Vol. 86. № 4. P. 1121–1132.
 39. *Wang L.Y., Stieg P., Jensen J. et al.* Memantine, a clinically tolerated NMDA receptors antagonist, decrease infarct size in spontaneously hypertensive rats when administered 2 h post ischemic-reperfusion cerebral injury // *Neurology.* 1995. Vol. 45. P. 526.
 40. *Heim C., Sontag K.H.* Memantine prevent progressive functional neurodegeneration in rats // *J. Neural. Transm. Suppl.* 1995. Vol. 46. P. 117–130.
 41. *Kleiser B., Diepers M., Geiger S. et al.* Combined therapy with flunarizine and memantine of experimental intracerebral hematoma in rats // *Neurol. Psych.* 1995. Vol. 3. P. 219–224.
 42. *Reisberg B., Doody R., Stöffler A. et al.* Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1333–1341.
 43. *Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al.* Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease: a 24 week randomized controlled trial // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006. Vol. 14. № 8. P. 704–715.
 44. *Wilcock G., Möbius H.J., Stöffler A.* A double blind placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 297–305.
 45. *Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöffler A. et al.* Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized placebo controlled trial (MMM 300) // *Stroke.* 2002. Vol. 33. № 7. P. 1834–1839.
 46. *Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др.* Эффективность Акатинола Мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // *Неврологический журнал.* 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
 47. *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. № 7. С. 36–42.
 48. *Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю.* Когнитивные нарушения при инсульте и их лечение мемантином // *Клиническая геронтология.* 2005. Т. 11. № 8. С. 49–52.
 49. *Areosa S.A., Sherriff F., McShane R.* Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 3. CD003154.

Glutamatergic Therapy in Rehabilitation Period after Ischemic Stroke

V.V. Zakharov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

An opportunity of pharmacological influence on rate and degree of rehabilitation of post-stroke neurological functions is discussed. Glutamatergic system plays an important role in regulation of neuroplasticity and reparation. Transmission of excitatory neuronal discharges is unable without glutamatergic neurotransmission. However, upon cerebrovascular diseases, glutamatergic transmission is abundant. It is noted that pharmacological modulation of glutamatergic activity in the brain may beneficially impact on course of rehabilitation period after acute cerebrovascular accident. Memantine (Akatinol Memantine) is one of the drugs able to dose-dependently elevate excitability of postsynaptic neuronal membrane to glutamate, thus, reducing cerebral glutamatergic activity without fully inhibiting it. Memantine being used during rehabilitation period after ischemic stroke contributes not only to amelioration of cognitive disorders, but regression of patient's disability due to overall neurological disturbances.

Key words: *ischemic stroke, rehabilitation period, functional defects, glutamatergic activity, memantine*



IV ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ И ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ»

29–30 октября 2014 года

г. Москва, Проспект Мира, 150, м. ВДНХ, гостиница «Космос»

Организаторы конференции:

- Департамент здравоохранения г. Москвы
- Всероссийское общество неврологов
- Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы
- Институт инновационной реабилитации
- Национальная ассоциация экспертов по проблемам детского церебрального паралича и сопряженных заболеваний
- Благотворительный фонд помощи детям, больным ДЦП «ШАГ ВМЕСТЕ»

В конференции примут участие ведущие специалисты в области неврологии, ортопедии, нейрохирургии, нейрофизиологии, неонатологии, лечебной физкультуры, психологии, дефектологии и других специальностей. Особое внимание будет уделено теме ранних предикторов формирования детской неврологической инвалидности, редким болезням нервной системы у детей, пароксизмальным состояниям эпилептического и неэпилептического генеза у детей, психосоматической патологии детского возраста и патологическим состояниям, сопутствующим поражению нервной системы у детей и подростков.

С отчетным докладом об итогах работы за 2013–2014 гг. НК «Национальная ассоциация экспертов по детскому церебральному параличу и сопряженным заболеваниям» выступит главный детский специалист – невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор НПЦ детской психоневрологии, профессор Т.Т. Батышева.

В рамках конференции планируется проведение круглого стола с участием организаторов здравоохранения, ученых, практических врачей, представителей общественности, родителей и самих пациентов.

По окончании конференции состоится брифинг для СМИ.

Основные темы научной программы конференции:

- Поиск оптимальной модели реабилитации детей с двигательными нарушениями
- Медицинские, психологические и социальные аспекты взаимодействия с семьей ребенка с поражением нервной системы
- Современные взгляды на патофизиологию расстройств движения
- Современные методы диагностики патологии движения у детей
- Соматические аспекты курации ребенка с хронической патологией нервной системы
- Ортопедические проблемы у неврологических больных
- Нейрохирургическое лечение детей с нарушениями движения
- Урологические аспекты курации детей с патологией нервной системы
- Место нейропротекторной терапии у детей с нарушениями движения
- Инновационные методы лечения нарушений движения у детей
- Пароксизмальные состояния эпилептического и неэпилептического генеза у детей и подростков
- Редкие болезни нервной системы в педиатрии
- Когнитивные и нейропсихологические нарушения у детей с заболеваниями нервной системы
- Психосоматические нарушения у детей с патологией нервной системы и методы их коррекции
- Вопросы социализации и образования детей с хроническими заболеваниями ЦНС
- Роль общественных и родительских организаций в помощи детям и подросткам с неврологическими заболеваниями
- Методы доказательной медицины в оценке эффективности лечения детей с патологией нервной системы
- Правовые аспекты деятельности детского невролога
- Приверженность лечению в семье ребенка с хроническими неврологическими заболеваниями

В рамках конференции будет проведена медицинская выставка. Планируется издание сборника тезисов. Прием тезисов до 25 сентября 2014 года.

Оргкомитет оставляет за собой право редактирования тезисов и отказа в публикации работы. По окончании конференции сборник тезисов будет доступен на сайте НПЦ детской психоневрологии <http://dpcb18.ru>.

Оргкомитет конференции:

телефон: **8 (495) 430-80-77**, e-mail: npcnf2014@gmail.com

Вся актуальная информация о подготовке к конференции будет размещена на сайтах:
<http://dpcb18.ru> и <http://association-dcp.ru>



Когнитивные нарушения у пациентов с острой и хронической церебральной ишемией: этиология, патогенез, принципы терапии

И.С. Преображенская

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, irinasp2@yandex.ru

В статье обсуждаются этиология, патогенез, клинические проявления легких и умеренных сосудистых когнитивных расстройств, а также сосудистой деменции. Приводятся рекомендации по лечению когнитивных нарушений, рассматриваются возможности патогенетической, базовой симптоматической и неспецифической терапии.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные расстройства, дисциркуляторная энцефалопатия, умеренные когнитивные расстройства, деменция, дифференциальный диагноз, лечение

Эпидемиология

Распространенность когнитивных нарушений, развившихся вследствие сосудистого поражения головного мозга, высока [1–9]. Их частота зависит от представленности в популяции сердечно-сосудистых заболеваний, а также от того, насколько верно и своевременно проводится их лечение. Наиболее распространенной причиной деменции является болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция диагностируется реже (10–15%). Еще 10–15% случаев приходится на смешанную деменцию, то есть сочетание сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. Однако анализ причин недементных когнитивных наруше-

ний позволяет предположить, что в этой группе когнитивных расстройств соотношение сосудистых и нейродегенеративных когнитивных нарушений может быть совершенно иным. Не у всех пациентов со сниженными когнитивными функциями вследствие сосудистого поражения головного мозга в дальнейшем развивается сосудистая деменция. При этом нарастание выраженности сосудистых когнитивных нарушений прямо зависит от выявления и лечения имеющейся у пациента сердечно-сосудистой патологии. Следовательно, прогноз сосудистых когнитивных расстройств не так фатален, как при болезни Альцгеймера.

Современная терминология: дисциркуляторная энцефалопатия или сосудистые когнитивные расстройства?

Традиционно в отечественной клинической практике для хронически текущих когнитивных нарушений используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия» [2, 4–6, 10, 11]. Описаны острые и хронические симптомы развития заболевания. Отечественная гипотеза развития сосудистых когнитивных расстройств основана на том, что кровоснабжение головного мозга имеет некоторые особенности, предрасполагающие к развитию церебральной ишемии. Так, лейкоареоз (диффузное поражение белого вещества головного мозга) и небольшие по объему лакунарные инфаркты чаще всего формируются в «водораздельной» зоне – на границе каротидного и вертебробазилярного бассейнов [2, 10, 12, 13]. Причиной развития ишемии является изменение строения сосудов небольшого калибра, что часто отмечается при артериальной гипертензии и сахарном диабете. Дополнительные факторы, приводящие к снижению церебрального кровообращения, например атеросклеротическое поражение



магистральных артерий головного мозга, будут усиливать ишемию «водораздельной» зоны и вызывать дальнейшее нарастание симптомов поражения головного мозга [12, 13]. В результате формируется ишемия белого вещества, преимущественно состоящего из аксонов, соединяющих лобные доли головного мозга с базальными ганглиями, корой теменной, височной и затылочной долей головного мозга и стволом головного мозга. Поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга лежит в основе феномена разобщения, клинически проявляющегося когнитивными нарушениями [4, 6, 10, 11].

В зарубежной литературе термин «дисциркуляторная энцефалопатия» не используется, общеупотребительным является термин «сосудистые когнитивные расстройства». Результаты нейровизуализационных исследований, выполненных с помощью томографов высокой мощности, а также применения методов функциональной нейровизуализации показали, что чаще всего под хронической ишемией головного мозга скрываются небольшие по объему инсульты, локализующиеся в областях пограничного кровоснабжения и «стратегических» зонах. Под «стратегическими» зонами понимают структуры и отделы мозга, особенно значимые для познавательного процесса, – таламус, гиппокамп, базальные ганглии, ствол головного мозга, лобные доли [13–16].

Таким образом, когнитивные нарушения при сосудистых когнитивных расстройствах являются результатом поражения большого объема белого вещества головного мозга либо следствием поражения «стратегических» зон. При поражении «стратегических» зон инсульт может быть единственным и небольшим по объему, однако его следствием будет снижение когнитивных функций у пациента. Если врач привык считать сосудистые когнитивные нарушения следствием обширного поражения головного мозга, то он может либо не заметить инсульт в «стратегической» зоне на томограмме, либо

не уделить ему достаточно внимания. Следствием этого является неправильный диагноз и неверное лечение пациента. Таким образом, качественный анализ данных нейровизуализации при постановке диагноза сосудистых когнитивных расстройств является обязательным элементом диагностического поиска.

Соотношение дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных расстройств можно определить следующим образом: первой стадии дисциркуляторной энцефалопатии соответствуют легкие когнитивные расстройства, второй – умеренные когнитивные расстройства, третьей – сосудистая деменция. Конечно, это соответствие не абсолютно, поскольку учитываются только когнитивные нарушения и игнорируются иные неврологические и эмоционально-поведенческие симптомы, которые описаны отечественными авторами как типичные для дисциркуляторной энцефалопатии [3–6].

Клиническая картина

Сосудистые когнитивные расстройства чаще всего развиваются постепенно, в течение многих лет вследствие череды небольших по объему инсультов, протекающих обычно бессимптомно. Прогрессирующее поражение головного мозга может не проявляться снижением когнитивных функций благодаря компенсаторным механизмам человеческого мозга. При прогрессировании сосудистого поражения головного мозга и развитии новых инсультов компенсаторные возможности снижаются и у пациента развиваются легкие, а затем и умеренные когнитивные расстройства. Дальнейшее прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и отсутствие необходимого лечения ведут к формированию следующих инсультов и окончательному срыву компенсации с развитием необратимых тяжелых сосудистых когнитивных расстройств или сосудистой деменции.

При постепенном развитии сосудистых когнитивных расстройств

вследствие мультиинфарктного поражения головного мозга когнитивные нарушения проявляются нейродинамическими расстройствами (часто в отечественной литературе используется термин «подкорковые когнитивные нарушения»). У пациента отмечается снижение скорости психической деятельности, ему непросто усвоить новый материал, у него замедлена инициация психической деятельности. Пациент испытывает трудности при включении в новую программу действия, а также при переключении с одного этапа сложной программы на другой (инертность психических процессов), при обобщении материала. Так, пациенты часто не способны правильно ответить на вопрос: что общего между яблоком и бананом (фрукты), пальто и курткой (одежда), столом и стулом (мебель). Длительная когнитивная нагрузка тяжело дается пациентам: чем дольше они выполняют нейропсихологические тесты, тем хуже результат (истощаемость психической деятельности). Отмечаются флуктуации, или колебания психической деятельности: пациенты справляются с когнитивными нагрузками лучше или хуже в зависимости от времени суток, качества сна, мотивированности. При этом скорость развития когнитивных нарушений зависит не только от выраженности сердечно-сосудистой патологии, но и от интеллектуальных способностей человека. Так, было показано, что люди, получившие высшее образование, и люди умственного труда способны сохранять познавательный процесс на прежнем уровне дольше, чем люди, не получившие образования и не имеющие умственной нагрузки в течение жизни [14]. Полученные данные легли в основу гипотезы «когнитивного резерва», согласно которой активный познавательный процесс сопровождается образованием новых связей и включением новых популяций нейронов. Следовательно, у пациентов, в головном мозге которых больше межнейронных связей, прогрессирующая патология головного мозга клинически



будет проявляться позднее, а значит, у них будет больше возможностей для компенсации когнитивных функций.

Когнитивные нарушения могут быть следствием большого по объему инсульта. По результатам анализа когнитивных функций у пациентов на реабилитационном этапе после перенесенного нарушения мозгового кровообращения, когнитивные нарушения отсутствовали лишь у 17% пациентов, деменция отмечена у 30%, а умеренные когнитивные нарушения – у 53% больных [1]. Согласно исследованиям, выполненным в клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, когнитивные нарушения отмечаются у 68% пациентов с инсультом, проявляющимся легкими неврологическими нарушениями без афазии [17]. Субстратом когнитивных нарушений при инсульте большого объема является значительное поражение белого вещества, коры больших полушарий головного мозга, а также «стратегических» зон. Когнитивные нарушения зависят от зоны поражения. При лобарном инсульте, поражающем в том числе и кору больших полушарий головного мозга, когнитивные нарушения проявляются преимущественно «корковыми» симптомами – афазией, апраксией, агнозией.

Дифференциальный диагноз

В ряде случаев когнитивные нарушения, развившиеся после инсульта, не являются следствием инсульта. Пациент, перенесший нарушение мозгового кровообращения, может страдать и болезнью Альцгеймера. Так, исследование, посвященное анализу нейропсихологических проявлений постинсультной деменции, показало, что у 32% пациентов клинические проявления соответствовали болезни Альцгеймера [18]. Можно предположить, что частота развития нарушений памяти, соответствующая преддементным стадиям болезни Альцгеймера (амнестический вариант умеренных когнитивных расстройств), также весьма значительна.

Нейроморфологические исследования последних лет показали, что болезнь Альцгеймера начинается задолго до момента появления первых клинических симптомов – легкой забывчивости [1, 8, 10, 14, 15]. Обычно от начала заболевания до появления симптоматики проходит 10–15 лет. В таком случае инсульт может быть фактором декомпенсации. Когнитивные симптомы будут соответствовать болезни Альцгеймера и будут связаны с нарушением мозгового кровообращения лишь по времени их развития.

Правильное выполнение дифференциального диагноза в отношении болезни Альцгеймера и сосудистые когнитивные расстройства – обязательное условие качественного диагностического поиска. Для проведения дифференциального диагноза следует оценить качество памяти пациента, а при наличии мнестических расстройств – их тип.

При болезни Альцгеймера нарушения памяти носят гиппокампальный характер [14]. Изменения затрагивают в большей степени кратковременную память. Пациент обычно хорошо запоминает и воспроизводит информацию (слова или зрительные образы) сразу после заучивания. Однако через некоторое время (отсроченное воспроизведение) может воспроизвести лишь часть материала, а иногда и вовсе не способен вспомнить что-либо. Методики, облегчающие процесс запоминания, также оказываются неэффективными. Если при заучивании слов пациент правильно составляет с ними предложения или соотносит слова с соответствующими категориями (палец – часть тела, река – водоем), то при отсроченном воспроизведении он не способен сделать это даже при подсказке исследователя («в словах, которые Вы учили, был какой-то водоем... какая-то часть тела... какая-то одежда...»). Пациент также может забыть сам факт заучивания слов.

При сосудистых когнитивных расстройствах нарушения памяти обычно является следствием нарушения регуляции психической деятельности. Пациент может испы-

тывать трудности при заучивании нового материала, однако подсказки значительно улучшают как немедленное, так и отсроченное воспроизведение заученного материала. Таким образом, неэффективность подсказок при отсроченном воспроизведении заученного материала – важнейший нейропсихологический признак, позволяющий отличить клинические проявления болезни Альцгеймера от сосудистых поражений головного мозга.

Следовательно, дифференциальный диагноз когнитивных нарушений сосудистой и нейродегенеративной природы обязательно должен включать анализ памяти пациента. Эффективны тесты, включающие немедленное и отсроченное воспроизведение заученного материала с использованием организующих методик при заучивании («пять слов», «двенадцать слов»).

Необходимо отметить, что выполнение нейропсихологического исследования у пациента с сосудистыми когнитивными расстройствами любой степени выраженности имеет ряд особенностей. Так, тесты, традиционно применяющиеся для диагностики болезни Альцгеймера, часто оказываются неэффективными при сосудистых когнитивных расстройствах (краткая шкала оценки психического статуса, шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера).

При подборе нейропсихологических методик следует учитывать особенности клинических проявлений когнитивных нарушений при сосудистом поражении головного мозга. Нейропсихологическое исследование сосудистых когнитивных расстройств должно включать анализ скорости психических процессов (литеральные ассоциации, категориальные ассоциации, навигационные тесты), скорости и качества реакции, правильности выбора программы действий и качество их выполнения (тест символично-цифрового кодирования, тест на запоминание цифр, тест оценки уровня интерференции, батарея для оценки лобной дисфункции).

При анализе когнитивных нарушений, соответствующих умерен-



ным или легким когнитивным расстройствам, следует использовать монреальскую шкалу оценки когнитивных функций. Проведенные исследования показали, что этот метод исследования наиболее информативен для верификации как нейродегенеративных, так и сосудистых умеренных когнитивных расстройств [14].

Сосудистые когнитивные нарушения редко являются единственным симптомом, свидетельствующим о сосудистом поражении головного мозга. Чаще всего они сочетаются с неврологическими симптомами, а также с эмоциональными и поведенческими расстройствами.

Если при болезни Альцгеймера как на стадии умеренных когнитивных расстройств, так и на стадии деменции неврологические симптомы не наблюдаются, то сосудистые когнитивные расстройства обычно сопровождаются неврологическими симптомами. Среди них можно выделить нарушение равновесия, диспраксию ходьбы, общую замедленность движений, паретонии (феномен противоудержания), псевдобульбарный синдром. При сосудистых когнитивных расстройствах, переходящих в деменцию, отмечаются недержание мочи, а также хватательные рефлексы. Указанные неврологические симптомы являются следствием поражения проводящих путей, соединяющих лобные доли с нижележащими отделами больших полушарий, а также со стволом головного мозга, то есть соответствуют топике когнитивных симптомов.

Поведенческие и эмоциональные нарушения крайне часто отмечаются у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами любой степени выраженности [3, 4, 10, 14, 19], а такие симптомы, как апатия и неустойчивость настроения, обычно предшествуют развитию когнитивных нарушений. Чаще всего наблюдаются снижение мотивации к деятельности, апатия, депрессия, а также неадекватные поведенческие реакции (агрессия, раздражительность, подозрительность). Выраженность поведенческих расстройств зависит от времени

суток, общего самочувствия пациента, качества его сна. Появление поведенческих расстройств или нарастание их выраженности – признак декомпенсации сердечно-сосудистой патологии. Чем сильнее когнитивные нарушения, тем сильнее изменяется и поведение. Так, на стадии деменции уже фиксируют бредовые расстройства.

Раннее нарушение поведения отличает сосудистые когнитивные расстройства от болезни Альцгеймера. При болезни Альцгеймера нарушение поведения характерно только для пациентов с умеренной и тяжелой деменцией. Возможно, изменение поведения пациентов также является одним из клинических проявлений феномена разобщения. У пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами часто отмечаются депрессия и эмоциональная лабильность. Согласно данным большинства исследований, депрессия носит органический характер и является следствием разобщения структур головного мозга и развития вторичной дисфункции лобных долей (сосудистая депрессия) [2, 4, 14, 19]. Отличительными чертами сосудистой депрессии являются стертость клинических симптомов, часто отсутствие жалоб на депрессию (пациенты обычно сообщают об отсутствии интереса к жизни, работе, саморазвитию только после вопроса врача, часто равнодушны или проявляют некоторый фатализм по отношению к симптомам: «мне уже сколько лет», «я свою жизнь прожил», «чего еще ждать»), выраженное снижение мотивации к любой деятельности в сочетании с апатией, а также относительная фармакорезистентность. Согласно исследованиям, выполненным в клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, депрессия отмечается примерно у 70% пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами [4]. Пациенты сообщают не о снижении настроения, а о соматических симптомах – головных болях напряжения, головокружении, шуме в голове, а также о нарушении сна (трудности засыпания, ночные пробуждения, ран-

нее утреннее пробуждение, дневная сонливость, снижение работоспособности по утрам). Подмена эмоциональных симптомов физическими, на наш взгляд, может быть также следствием когнитивных нарушений у пациентов [14]. Так, при попытке описать собственные когнитивные симптомы пациенты используют их физические эквиваленты: неясная голова, головокружение, шум в голове или ушах, головные боли. Этими категориями они обозначают невозможность сосредоточиться, хорошо и ясно мыслить. Сочетание депрессии и когнитивных нарушений обычно приводит к нарастанию выраженности последних.

Учитывая частоту представленности депрессии при сосудистых когнитивных расстройствах, план обследования таких пациентов должен включать оценку эмоционального статуса и поведения пациентов. Снижение побуждения к деятельности негативно влияет как на когнитивные функции, так и на соматические патологии (нежелание своевременно и аккуратно принимать лекарственные препараты, гиподинамия и, как следствие, увеличение массы тела, снижение качества сна). В этой связи в схему обследования пациента должны быть включены методики, оценивающие выраженность этого симптома (клинические шкалы апатии).

Чрезвычайно важен анализ соматических симптомов [1–3, 7, 9, 12]. Развитие сосудистых когнитивных расстройств невозможно без проявления сердечно-сосудистой патологии. Соматическое обследование должно включать оценку артериальной гипертензии, сократительной способности миокарда, состояния клапанов сердца, сердечного ритма, проходимости магистральных артерий головы. Необходимо провести исследования на наличие гиперкоагуляции, гиперхолестеринемии и гиперлипидемии, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких. Неблагоприятными факторами являются ожирение, курение, нарушения сна (особенно апноэ сна), а также избыточное снижение артериального давления



на фоне гипотензивной терапии и избыточное замедление сердечного ритма в ночные часы (характерно для пожилых пациентов).

Патогенетическая терапия

Лечение пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами в первую очередь должно быть патогенетическим, то есть направленным на устранение причины заболевания [2, 3, 14, 20, 21]. Таким образом, в основе терапии – коррекция сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска (артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, гиперкоагуляции, нарушений сердечного ритма). Первым обязательным этапом лечения сосудистых когнитивных расстройств является нормализация артериального давления [1, 9, 16, 22]. Не следует, однако, чрезмерно снижать артериальное давление, особенно у пациентов со стенозом или окклюзией магистральных артерий головы или интракраниальных сосудов, – это повышает риск развития церебральной ишемии и опосредованно может привести к нарастанию выраженности когнитивных расстройств. При диагностике гемодинамически значимого стеноза пациент должен быть обследован сосудистым хирургом и при отсутствии противопоказаний прооперирован.

Многочисленные исследования влияния антигипертензивной терапии на выраженность когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами показали, что эффективное лечение артериальной гипертензии не только уменьшает выраженность когнитивных нарушений, но и предотвращает развитие деменции у пациентов. Результаты этих исследований подтверждают и наши данные. Так, исследование, выполненное в клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, показало, что выраженность когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами (соответствовали умеренным когнитивным расстройствам) достоверно уменьшалась, если они

получали эффективную антигипертензивную терапию в течение шести месяцев [22].

Второй обязательный этап патогенетического лечения сосудистых когнитивных расстройств – антитромботическая терапия [9, 16–18, 22]. При установлении факта перенесенного ишемического инсульта, не связанного с кардиоэмболией, пациенту должны быть назначены антитромботические средства (аспирин, клопидогрел, Агренокс). После кардиоэмболического инсульта пациент должен получать варфарин (под обязательным контролем международного нормализованного отношения), при фибрилляции предсердий – непрямые антикоагулянты нового поколения (апиксабан, дабигатран, ривароксабан).

Необходимо контролировать уровень холестерина и липидов крови как для уменьшения прогрессии сосудистого поражения головного мозга, так и для снижения скорости развития когнитивных расстройств. Проведенные исследования показали, что гиперхолестеринемия – фактор, негативно влияющий и на прогрессию сосудистых когнитивных нарушений, и на прогрессирование болезни Альцгеймера. Пациенту следует рекомендовать отказаться от жирной пищи в пользу овощей, фруктов, рыбы, снизить массу тела и следить за весом. Для контроля холестерина могут быть назначены статины.

Существенными методами немедикаментозного лечения являются изменение образа жизни, отказ от курения, физическая активность. Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, ежедневная физическая активность достоверно уменьшает вероятность развития деменции [14]. Предполагается, что это может быть следствием снижения выраженности сердечно-сосудистой патологии и прямого положительного действия аэробных нагрузок на церебральные структуры.

Пациент также должен получать лечение, направленное на контроль сердечного ритма. При назначении терапии по поводу аритмии следует учитывать, что избыточное замед-

ление сердечного ритма – фактор, неблагоприятно влияющий на развитие сосудистой церебральной патологии.

У пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами необходимо контролировать уровень сахара: гипергликемия и гиперхолестеринемия способствуют развитию как сосудистого, так и нейродегенеративного поражения головного мозга.

При этом активный образ жизни, в том числе и когнитивные нагрузки, уменьшают выраженность когнитивных нарушений, а также препятствуют их прогрессии [3, 7, 14]. Когнитивный тренинг – обязательный компонент терапии пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией.

Своевременное выявление и лечение депрессии является важнейшим моментом ведения пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами. Депрессия усиливает выраженность когнитивных расстройств, а также негативно влияет на течение артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и ряда других заболеваний, лежащих в основе развития сосудистого поражения головного мозга.

В лечении депрессии следует отдавать предпочтение препаратам, не влияющим на когнитивные функции (ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина). Антидепрессанты с холинолитическим эффектом противопоказаны, поскольку при сочетании сосудистых когнитивных расстройств и нейродегенеративного процесса их прием может привести к значительному нарастанию выраженности когнитивных нарушений.

Симптоматическая терапия

В качестве базовой симптоматической терапии деменции рекомендованы два класса лекарственных препаратов – ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты N-метил-D-аспаратного (NMDA) рецептора [2, 5, 10, 12, 14, 15, 20, 21]. Оценка препаратов этих фармакотерапевтических групп при сосудистой деменции показала эффективность антагонистов



NMDA-рецепторов. В отношении ингибиторов ацетилхолинэстеразы данные оказались противоречивыми, убедительных доказательств относительно их возможной эффективности при сосудистой деменции на сегодняшний день нет. Однако они могут использоваться у пациентов со смешанной деменцией.

Применение антагонистов NMDA-рецепторов возможно также и у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами. Клинические исследования подтвердили эффективность их применения в отношении снижения выраженности когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами сосудистой природы [3, 14, 15]. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы не применяются у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами вне зависимости от их этиологии.

У пациентов с сочетанием сосудистого и нейродегенеративного процесса в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы могут быть использованы препараты холина альфосцерата (Глиатилин, Церепро). Действие холина альфосцерата было оценено при проведении международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Было отмечено достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств при нейродегенеративных и сосудистых поражениях головного мозга, а также безопасность применения препаратов этой группы [23–28].

Холина альфосцерат содержит 40,5% холина. При попадании в организм человека он расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин проникает через гематоэнцефалический барьер и служит основой

для образования ацетилхолина в головном мозге. На фоне введения холина альфосцерата увеличивается церебральный синтез ацетилхолина, а также содержание ацетилхолина в синаптической щели и, как следствие, улучшается ацетилхолинергическая нейрональная передача. Вторым компонентом, глицерофосфат, являющийся предшественником фосфолипидов, стимулирует образование фосфатидилхолина и таким образом благоприятно влияет на нейрональную пластичность [25, 26, 28].

Эффективность холина альфосцерата была доказана как при болезни Альцгеймера, так и при сочетании болезни Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием. Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, выполненное с участием 261 пациента с легкой и умеренной деменцией при болезни Альцгеймера, продемонстрировало достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств на фоне лечения холина альфосцератом [27].

Плацебоконтролируемое исследование, в которое было включено 1570 пациентов с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера [28], показало достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений на фоне лечения холина альфосцератом как у пациентов с болезнью Альцгеймера, так и у пациентов с сосудистой деменцией.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании применение холина альфосцерата в сочетании с донепезилом у пациентов со смешанной деменцией имело преимущество по сравнению с монотерапией донепезилом [26]. Сходные результаты были получены и в исследованиях на

генетических моделях болезни Альцгеймера [25].

Препарат Церепро (холина альфосцерат) хорошо зарекомендовал себя в отечественной клинической практике. Исследование, выполненное на базе московской городской клинической больницы № 15, показало достоверную эффективность этого препарата у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами (n = 30). Анализировался соматический, неврологический и нейропсихологический статус пациентов до лечения, а также через два месяца приема Церепро в дозе 400 мг/сут. Все пациенты получали необходимую патогенетическую терапию сосудистых когнитивных расстройств (антигипертензивные препараты, антиагреганты), у них контролировался уровень холестерина, сердечного ритма, сахара в крови. На фоне лечения достоверно уменьшилась выраженность когнитивных расстройств, а также ассоциированных с ними неврологических и соматических симптомов (головной боли, головокружения, шума в ушах и голове, снижения работоспособности). Препарат хорошо переносился: побочные эффекты (преимущественно покраснение лица или кожный зуд) были зафиксированы у небольшого числа пациентов, носили кратковременный характер, не потребовали отмены препарата или уменьшения дозы [26]. Сходные результаты были получены и в других исследованиях [24]. Таким образом, можно рекомендовать использовать препарат Церепро как дополнительное эффективное средство для лечения когнитивных нарушений, обусловленных сосудистым поражением головного мозга. *

Литература

1. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. и др. Постинсультные когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 111. № 22. С. 16–21.
2. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 11. С. 721–725.
3. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журнал. 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. 2002. № 12–13. С. 539–542.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной



- энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. № 2. С. 13–17.
6. Яхно Н.Н., Локишина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Клиническая геронтология. 2005. Т. 11. № 9. С. 38–39.
 7. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment // Stroke. 2004. Vol. 35. № 2. P. 386–388.
 8. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia / ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson et al. London: Martin Dunitz, 2004.
 9. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association // Stroke. 2011. Vol. 42. № 9. P. 2672–2713.
 10. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. С. 85.
 11. 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, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2003. С. 231–302.
 12. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives // Clin. Interv. Aging. 2007. Vol. 2. № 3. P. 327–335.
 13. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition // Vascular dementia: etiology, pathogenesis and clinical aspects / ed. by L.A. Carlson, S.G. Gottfries, B. Winblad. Basel ETC: S. Karger, 1994. P. 2–4.
 14. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. 2004. № 10. С. 573–576.
 15. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // Неврологический журнал (Приложение). 2006. № 1. С. 31–37.
 16. Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и инсульт // Неврологический журнал. 2001. № 6. С. 4–7.
 17. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Климов Л.В. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 9. Приложение. С. 171.
 18. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор // Неврологический журнал. 2011. № 6. С. 37–44.
 19. Sheed J.R., Culang-Reinlieb M.E. The vascular depression hypothesis: an update // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2011. Vol. 19. № 2. P. 99–103.
 20. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // Stroke. 2004. Vol. 35. № 4. P. 1010–1017.
 21. Erkinjuntti T., Román G., Gauthier S. Treatment of vascular dementia: evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors // J. Neurol. Sci. 2004. Vol. 226. № 1–2. P. 63–66.
 22. Парфенов В.А., Вахнина Н.В. Артериальная гипертензия и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте // Неврологический журнал. 2001. № 4. С. 19–22.
 23. Румянцева С.А., Кравчук А.А., Рыжова Д.Д. Терапия когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга // Русский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 379–384.
 24. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Артемова И.Ю. и др. Опыт применения препарата Церебро (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.
 25. Amenta F., Tayebati S.K., Vitali D. et al. Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission // Mech. Ageing Dev. 2006. Vol. 127. № 2. P. 173–179.
 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. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Clin. Ther. 2003. Vol. 25. № 1. P. 178–193.
 28. 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.

Cognitive Disorders in Patients with Acute and Chronic Cerebral Ischemia: Etiology, Pathogenesis, Principles of Therapy

I.S. Preobrazhenskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya, irinasp2@yandex.ru

Here, etiology, pathogenesis, clinical manifestations of mild and moderate vascular cognitive disorders as well as vascular dementia are discussed. Recommendations on treatment of cognitive disorders are outlined, and opportunities of possible pathogenetic, basic symptomatic and non-specific therapy are examined.

Key words: vascular cognitive disorders, dyscirculatory encephalopathy, moderate cognitive disorders, dementia, differential diagnosis, treatment

Церебропротектор с уникальными возможностями



Новая симфония
для уставших клеток

veropharm
Церепро®

Холина альфосцерат 400 мг (капсулы)
Холина альфосцерат 250 мг/мл — 4 мл (ампулы)

- Механизм действия препарата обусловлен важностью **ацетилхолина**, основного медиатора ЦНС
- **Улучшает** синаптическую и нейротрансмиссию
- **Восстанавливает** когнитивные и двигательные функции
- **Биоэквивалентен** оригинальному препарату



107023, Россия, Москва
Барабанный пер., 3

3, Barabannyi per.
107023, Moscow, Russia

Tel.: (495) 792-53-30
Fax: (495) 792-53-28

E-mail: info@veropharm.ru
www.veropharm.ru

Регистрационный номер № ЛС-000475 — капсулы
Регистрационный номер № ЛС-000476 — ампулы
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Реклама



Центральная постинсультная боль: принципы диагностики и коррекции

М.В. Чурюканов

Адрес для переписки: Максим Валерьевич Чурюканов, mchurukanov@gmail.com

В статье рассматриваются клинические характеристики, методы диагностики и лечения центральной постинсультной боли. Клинические симптомы центральной постинсультной боли и других центральных и периферических невропатических болевых синдромов схожи.

Представленность центральной постинсультной боли полностью или частично соответствует локализации чувствительных нарушений у пациента и соотносится с областью цереброваскулярного поражения. Диагностика центральной постинсультной боли включает сбор анамнеза, проведение клинического исследования чувствительности и использование методов нейровизуализации. Согласно опубликованным на сегодняшний день международным рекомендациям в качестве терапии первой линии у пациентов с центральной невропатической болью целесообразно применять трициклические антидепрессанты, прегабалин, габапентин.

Ключевые слова: центральная невропатическая боль, хроническая боль, диагностические критерии, инсульт, прегабалин

Введение

В 2000 г. заболеваемость инсультом в Европе составила 1,1 млн, и, как ожидается, к 2025 г. этот показатель возрастет до 1,5 млн в связи с демографическим старением населения [1]. Хроническая боль после инсульта отмечается у 11–55% пациентов, при этом она не всегда непосредственно связана с инсультом, а может развиваться на фоне предшествующих болевых расстройств [2]. Наиболее

распространены такие формы хронической постинсультной боли, как боль в плече, центральная постинсультная боль, связанная со спастичностью, головные боли напряжения [3] (рисунок). Боль в плече отмечается у 30–40% пациентов после инсульта и ассоциируется с сенсорным и моторным дефицитом, подвывихом и ограничением пассивных движений [4]. Скелетно-мышечные боли часто

наблюдаются в спине и ногах, преимущественно коленях и бедрах [5]. В некоторых случаях пациенты имеют более одного типа постинсультной боли [3]. Длительные болевые расстройства после инсульта ухудшают качество жизни, сон и социальную адаптацию [6].

Центральная постинсультная боль относится к группе хронических болевых расстройств, обозначаемых как центральная невропатическая боль, поскольку боль возникает вследствие поражения центральной нервной системы (ЦНС) [8]. В связи с трудностями дифференциального диагноза этого синдрома и других болевых расстройств при заболеваниях ЦНС было предложено следующее определение: центральная невропатическая боль – это боль, возникающая как прямое следствие поражения или заболевания центральной соматосенсорной системы [9]. Данное определение позволяет дифференцировать центральную постинсультную боль и болевые расстройства, возникающие после инсульта и имеющие сходную клиническую картину (головная боль, болезненные спазмы, контрактуры, боль в плече при гемиплегии и другие типы скелетно-мышечной боли).



Особенности центральной постинсультной боли

На протяжении длительного времени считалось, что центральная постинсультная боль встречается в 1–2% случаев [10]. Позднее в крупном исследовании, включавшем более 200 пациентов, центральная постинсультная боль выявлялась уже почти в 8% случаев [11]. По данным других эпидемиологических исследований, частота центральной постинсультной боли колеблется от 1 до 12% [12, 13]. Центральная постинсультная боль – это не редкое расстройство, поэтому необходимо проводить детальную оценку чувствительности, особенно у пожилых и пациентов с афазией.

В результате экспериментальных исследований и клинических наблюдений показано, что невропатическая боль может развиваться при повреждении любой из структур, связанных с проведением ноцицептивных сигналов. Отметим: не каждое повреждение этой системы ведет к развитию болевого синдрома. Кроме того, размер повреждения не определяет риск возникновения центральной невропатической боли [14]. Возраст, пол и сторона поражения не являются постоянными предикторами развития центральной постинсультной боли [15].

Центральная постинсультная боль возникает при поражении любого уровня соматосенсорной системы головного мозга, включая продолговатый мозг, таламус и кору. Данные ряда исследований показывают, что частота центральной постинсультной боли зависит от локализации поражения и чаще боль возникает при латеральном поражении продолговатого мозга или поражении вентральнозадней части таламуса [16, 17]. Небольшое поражение части спиноталамического тракта может вызвать развитие центральной постинсультной боли, что было выявлено у пациентов с частичным синдромом Валленберга – Захарченко вследствие инфаркта ствола мозга [17]. У этих пациентов поражение одновременно затрагивает ипсилатеральный

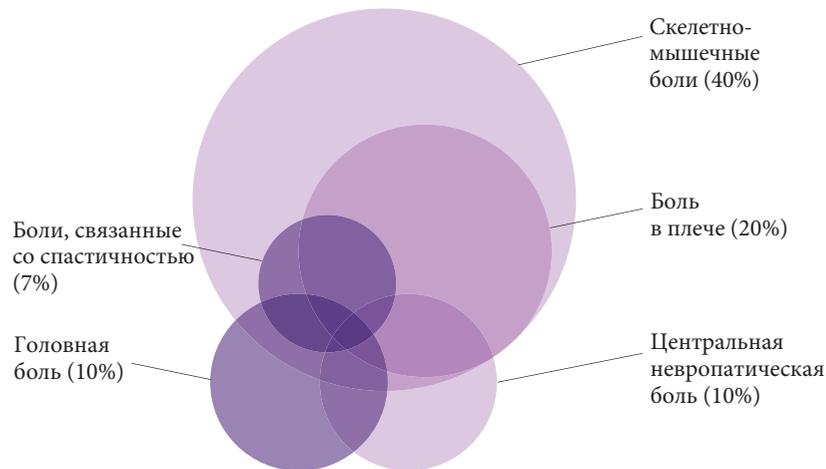


Рисунок. Основные типы хронической боли после инсульта (пациенты могут иметь один или несколько болевых синдромов) [7]

теральный квинтоталамический путь и перекрестный спиноталамический тракт, поэтому боль может локализоваться билатерально с перекрестным распределением, например, ипсилатерально на лице и контралатерально в конечностях.

Повреждение структур соматосенсорной системы головного мозга приводит к нарушению механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в ЦНС и изменяет характер взаимодействия между этими структурами. Развитие центральной невропатической боли сопровождается усилением возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в дорсальном роге спинного мозга, таламических ядрах и соматосенсорной коре большого мозга. Одновременно происходит гибель части ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС, что обусловлено чрезмерным выбросом в синаптическую щель глутамата и нейрокининов, оказывающих цитотоксическое действие [18]. Вследствие чего развивается трансинаптическая дегенерация, наблюдающаяся в дорсальном роге спинного мозга, ядрах таламуса и соматосенсорной коре. Последующее замещение погибших нейронов клетками глии способствует возникновению устойчивой деполяризации нейронов и повышению их возбуди-

мости. Помимо этого отмечаются нарушения в процессах опиоид-, глицин- и ГАМКергического торможения, что способствует формированию длительной самоподдерживающейся патологической активности.

Локализация центральной постинсультной боли может варьировать от небольшой (рука) до значительной (половина тела) площади. У пациентов с поражением ствола мозга боль может локализоваться на половине лица и противоположной стороне туловища или конечностей, также описана перiorбитальная локализация боли [19]. Распределение боли по гемитипу характерно для таламического поражения [13].

Представленность центральной постинсультной боли полностью или частично соответствует локализации чувствительных нарушений и соотносится с областью цереброваскулярного поражения [15]. Ключевой феномен, присущий большинству невропатических болевых синдромов, – сочетание пониженной чувствительности и гипералгезии в области локализации боли [20]. Для центральной постинсультной боли и других невропатических болевых синдромов характерно сочетание негативных и позитивных сенсорных феноменов. Расстройства температурной (холодовой) и болевой чувствительности отмечаются более чем



Таблица. Диагностические критерии центральной постинсультной боли [7]

Тип	Критерии
Обязательные	Боль в области тела, соответствующей поражению ЦНС Развитие боли после подтвержденного перенесенного инсульта Подтверждение поражения ЦНС данными нейровизуализации, негативными или позитивными сенсорными феноменами в области тела, соответствующей поражению ЦНС Исключение ноцицептивной или периферической невропатической природы боли
Дополнительные	Нет первичной связи с моторными нарушениями, воспалением или локальным поражением тканей Описательные характеристики: жгучая, холодящая, подобная удару электрического тока, ноющая, давящая и колющая и другие Аллодиния или дизестезия на прикосновение или холод

у 90% пациентов, в то время как нарушение других видов чувствительности (тактильной, вибрационной) встречаются реже [21]. Для центральной постинсультной боли также свойственны позитивные феномены, например боль, вызванная механическим или температурным стимулом [10]. Клинические проявления центральной постинсультной боли и других центральных и периферических невропатических болевых синдромов схожи [21]. Не существует патогномичных для центральной постинсультной боли характеристик или показателей интенсивности, а описание боли у пациентов существенно различается. Центральная постинсультная боль может носить спонтанный и вызванный характер. Дизестезия отмечается у 85% пациентов, а средняя интенсивность по десятибалльной шкале варьирует от 3 до 6 [2]. В ряде исследований интенсивность боли была выше при локализации поражения в области ствола головного мозга или таламуса [15], однако, по другим данным, выраженность центральной постинсультной боли при таламических и венталамических поражениях не отличалась [22]. Интенсивность спонтанной боли часто варьирует и может повышаться под действием внутренних или внешних факторов, таких как стресс или холод, и уменьшаться при отдыхе или отвлечении внимания [15]. Постоянная спонтанная боль описывается чаще как жгучая, покалывающая, холодящая и давящая, а периодическая боль

носит разрывающий и стреляющий характер [12, 15]. Показано, что центральная постинсультная боль ухудшает качество жизни пациентов с инсультом, затрудняет реабилитацию, отрицательно влияет на сон, может приводить к нанесению себе увечий и суициду [17, 22]. Невропатическая боль, как правило, не мешает засыпанию пациента, при этом он может внезапно проснуться от интенсивного болевого ощущения. В области боли могут наблюдаться трофические изменения кожи, подкожной клетчатки, волос, ногтей, нарушение мышечного тонуса или локальные вегетативные расстройства. Время между инсультом и развитием центральной постинсультной боли широко варьирует. Боль может возникнуть сразу или спустя годы после перенесенного инсульта, при этом чаще она развивается на протяжении первых нескольких месяцев [23]. Более позднее формирование болевого синдрома требует исключения других причин, в частности повторного инсульта. Центральная постинсультная боль развивается как при ишемическом, так и при геморрагическом поражении ЦНС. В одном исследовании четверо из 13 пациентов имели центральную постинсультную боль после внутримозгового кровоизлияния [24]. Авторы сделали заключение, что такая представленность центральной постинсультной боли может быть связана с высокой частотой вовлечения таламуса при геморрагических поражениях.

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов формирования невропатической боли, накопленные сведения не позволяют ответить на вопросы, которые ставит ряд экспериментальных исследований и клинических данных. Так, остается неясной причина, по которой невропатическая боль не возникает во всех случаях повреждения структур ноцицептивной системы. Только поражения структур ноцицептивной системы для возникновения боли недостаточно, должны быть также и другие факторы, которые в совокупности приводят к дезорганизации в системе регуляции болевой чувствительности.

Диагностика центральной постинсультной боли

Сложности диагностики центральной постинсультной боли обусловлены разнообразной клинической картиной, наличием у одного пациента разных типов боли и отсутствием четких диагностических критериев. Диагностика должна базироваться на сборе анамнеза, результатах клинического исследования чувствительности, применения методов нейровизуализации (компьютерной или магнитно-резонансной томографии) и других клинических показателей (таблица) [7]. Перенесенный инсульт должен быть подтвержден данными нейровизуализации с описанием характера, локализации и размера поражения, другие причины центральной невропатической боли должны быть исключены. В процессе сбора анамнеза необходимо выяснить характеристики боли, наличие дизестезии или аллодинии, а также точную локализацию боли. Клиническое обследование должно включать оценку чувствительности для подтверждения и локализации сенсорных расстройств и исключения других причин боли. Данные количественного сенсорного тестирования с использованием контролируемых физиологических стимулов (температуры, давления, укола и вибрации) ис-



пользуются для точной верификации чувствительных нарушений. Изменения по данным соматосенсорных и лазерных вызванных потенциалов характерны для центральной постинсультной боли, но имеют ограниченное диагностическое значение. Количественное сенсорное тестирование и нейрофизиологические данные могут быть использованы для исключения других причин боли и изучения механизмов развития болевого синдрома у пациентов с центральной постинсультной болью, когда поражение трудно выявить при нейровизуализации или подтвердить данными клинического обследования [15].

В последние годы опубликован ряд скрининговых опросников для пациентов с невропатической болью, однако их диагностическое значение для центральной постинсультной боли не уточнялось.

Лечение центральной постинсультной боли

Следует отметить значимость комплексного лечения центральной постинсультной боли. Пациенты с центральной постинсультной болью чаще всего имеют и другие проблемы со здоровьем, поэтому принимают одновременно несколько препаратов, которые могут вызывать различные побочные эффекты. Вследствие ограниченности доказательных подходов в лечении центральной постинсультной боли целесообразно руководствоваться алгоритмами лечения других центральных и периферических невропатических болевых синдромов.

Для разработки доказательных рекомендаций по фармакологическому лечению невропатической боли под эгидой Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain – IASP) была создана Группа по изучению невропатической боли (Neuropathic Pain Special Interest Group – NeuPSIG). Рекомендации данной группы были одобрены Американским, Канадским, Финским и Мексиканским об-

ществами боли [25], Федерацией отделений IASP Латинской Америки. Дополнительные рекомендации по фармакологическому лечению невропатической боли были одновременно предложены Канадским обществом боли [26] и Европейской федерацией неврологических обществ [27].

В терапии первой линии рекомендуется использовать препараты, продемонстрировавшие свою эффективность в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (Оксфордский центр доказательной медицины, уровень рекомендаций А) [28]. В качестве второй линии выступают препараты резерва, которые также продемонстрировали эффективность во множестве рандомизированных клинических исследований (уровень А). К препаратам третьей линии относятся медикаменты, которые показали свою эффективность лишь в одном рандомизированном клиническом исследовании или если результаты разных исследований не согласовывались между собой (уровень доказательности В).

Рекомендации NeuPSIG подтверждают, что комбинация препаратов, направленных на купирование невропатической боли, может быть более эффективной по сравнению с монотерапией, однако она сопряжена с большим количеством побочных эффектов, меньшей приверженностью лечению, риском лекарственного взаимодействия и большими материальными затратами. Тем не менее надо учесть, что в проводимых исследованиях удовлетворительное уменьшение боли достигается менее чем в 50% случаев, поэтому иногда сочетание препаратов является необходимым. Подобные комбинации были включены в рекомендации по ступенчатой терапии для пациентов с частичным ответом на лечение препаратами первой линии.

Авторы рекомендаций отмечают, что выбор того или иного препарата в каждом индивидуальном случае определяет совокупность различных факторов, включая потенциальные риски побочных

эффектов, лечение сопутствующих заболеваний (например, депрессии и нарушений сна), риск лекарственных взаимодействий, возможность передозировки или лекарственных злоупотреблений, а также стоимость.

Согласно опубликованным на сегодняшний день рекомендациям NeuPSIG в качестве терапии первой линии у пациентов с центральной невропатической болью целесообразно применение трициклических антидепрессантов, прегабалина, габапентина. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ламотриджин, опиоиды и их комбинации могут также использоваться при недостаточном эффекте препаратов выбора. В настоящее время нет доказательств эффективности профилактического лечения центральной постинсультной боли [16].

Исследования последних лет обращают внимание на проблему фармакорезистентной невропатической боли. Получены данные, что группа больных, расцениваемых как пациенты с фармакорезистентной невропатической болью, является неоднородной. К данной группе нередко относятся пациенты, которым не проводится адекватная терапия в соответствии с международными рекомендациями, в отношении которых не соблюдаются необходимые сроки лечения, дозы и кратность приема лекарственных средств. Так, назначение препарата Прегабалин-Рихтер, рекомендованного для лечения невропатической боли, должно строго соответствовать имеющимся предписаниям, согласно которым требуется титрование дозы препарата и соблюдение длительности его применения. Прием начинают с дозы 75–150 мг/сут (на ночь), затем в течение трех дней дозу увеличивают до 300 мг (разовая доза 150 мг днем и вечером) и, наконец, дозу повышают в течение трех – пяти дней до 300 мг два раза в сутки. Прегабалин близок по своей структуре к ГАМК, однако показано, что препарат не взаимодействует с рецепторами к ГАМК. Прегабалин уменьшает сенситиза-

Неврология



цию центральных ноцицепторов в основном за счет связывания с альфа-2-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов мембраны ноцицептивных нейронов, что приводит к блокированию проведения через каналы ионов кальция и уменьшению возбудимости нейронов [29].

Инвазивные методы лечения, такие как нейростимуляция областей центральной нервной системы, могут быть использованы у пациентов, не отвечающих на фармакологическое лечение центральной постинсультной боли.

В последние годы большое внимание исследователи уделяют психологическим факторам, влияющим на развитие хронических болевых синдромов. Ведется дискуссия о первичном значении психологических особенностей в развитии боли, отражающих предрасположенность к ее возникновению, и роли болевых синдромов в развитии эмоциональных расстройств [30]. Показана связь боли с депрессией, тревожными расстройствами, использованием неадаптивных стратегий преодоления боли [31]. Ряд исследований подтвердил отрицательное влияние уровня тревожности пациента на выбор адаптивной стратегии преодоления боли. Доказана связь между видом стратегии преодоления и такими параметрами, как интенсивность боли, общее физическое самочувствие, степень активности и работоспособности, уровень

психологического дискомфорта [32]. Пациенты, которые активно используют несколько стратегий, имеют достоверно более низкий уровень боли. Установлено, что обучение использованию более совершенных стратегий позволяет улучшить психологический контроль болевых ощущений, повысить физическую активность и качество жизни пациентов [32]. Эти данные указывают на необходимость внимательного отношения к личностным особенностям пациента при планировании лечения, включения методов психологической коррекции в комплексную терапию болевого синдрома. При лечении центральной постинсультной боли, как и при других хронических болевых синдромах, применяются и немедикаментозные подходы: поведенческая психотерапия и выработка адаптивных стратегий преодоления боли. Могут быть использованы и другие нелекарственные методы (игло-рефлексотерапия и психотерапия), однако рекомендации по их применению отсутствуют в связи с малым количеством проведенных исследований и их противоречивыми результатами.

Заключение

Новая система классификации невропатической боли предполагает, что диагноз достоверной невропатической боли требует наличия определенного распределения боли, истории поражения струк-

тур нервной системы, выявления негативных или позитивных чувствительных нарушений в данной области и инструментального подтверждения поражения. В настоящее время центральная постинсультная боль – диагноз исключения, поскольку отсутствуют патогномичные проявления данного синдрома. Учитывая высокую распространенность хронической боли после инсульта и среди пожилых людей, можно сказать, что многие пациенты имеют смешанный болевой синдром. Ряд авторов определяют центральную постинсультную боль как центральный невропатический болевой синдром, развивающийся после инсульта в области тела, соответствующей цереброваскулярному поражению, характеризующийся болью и чувствительными нарушениями при исключении других ноцицептивных, психогенных и периферических невропатических причин боли [15]. Дифференциальный диагноз должен исходить из верификации чувствительных расстройств, локализации повреждения и специфических данных клинического обследования. Согласно опубликованному на сегодняшний день рекомендациям NeuPSIG в качестве терапии первой линии у пациентов с центральной невропатической болью целесообразно применение трициклических антидепрессантов, прегабалина, габапентина. *

Литература

1. *Truelsen T., Piechowski-Jyzwiak B., Bonita R. et al.* Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data // *Eur. J. Neurol.* 2006. Vol. 13. № 6. P. 581–598.
2. *Widar M., Samuelsson L., Karlsson-Tivenius S. et al.* Long-term pain conditions after a stroke // *J. Rehabil. Med.* 2002. Vol. 34. № 4. P. 165–170.
3. *Kong K.H., Woon V.C., Yang S.Y.* Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004. Vol. 85. № 1. P. 35–40.
4. *Gamble G.E., Barberan E., Laasch H.U. et al.* Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke // *Eur. J. Pain.* 2002. Vol. 6. № 6. P. 467–474.
5. *Kuptniratsaikul V., Kovindha A., Suethanapornkul S. et al.* Complications during the rehabilitation period in Thai patients with stroke: a multicenter prospective study // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2009. Vol. 88. № 2. P. 92–99.
6. *Widar M., Ek A.C., Ahlström G.* Coping with long-term pain after a stroke // *J. Pain Symptom Manage.* 2004. Vol. 27. № 3. P. 215–225.
7. *Klit H., Finnerup N.B., Jensen T.S.* Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. № 9. P. 857–868.
8. ASP Task Force on Taxonomy. Part III. Pain terms, a current list with definitions and notes on usage // *Classification of chronic pain* / ed. by H. Merskey, N. Bogduk. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994. P. 209–214.
9. *Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology.* 2008. Vol. 70. № 18. P. 1630–1635.

ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР

НАЧАЛО НОВОЙ ЖИЗНИ БЕЗ БОЛИ



Капсулы 75 мг
№14 и №56



Капсулы 150 мг
№14 и №56



Капсулы 300 мг
№14 и №56

- Достоверно уменьшает боль со 2 дня терапии^{1,2}
- Показан при всех типах нейропатической боли³
- ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР – рациональный выбор при длительном лечении⁴



ГЕДЕОН РИХТЕР

1. Stacey B.R. et al. J Pain Medicine, 2008;9(11):1006-1017

2. Sharma U. et al. AmJTher;2010;17(6):577-85

3. Инструкция по медицинскому применению Прегабалина-Рихтер http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_55789.htm

4. На основе анализа цен МНН прегабалин списка ЖНВЛС. www.ros-med.info



10. Bonica J.J. Introduction: semantic, epidemiologic, and educational issues // Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes / ed. by K.L. Casey. N.Y.: Raven Press, 1991. P. 13–29.
11. Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M. et al. Incidence of central post-stroke pain // Pain. 1995. Vol. 61. № 2. P. 187–193.
12. Bogousslavsky J., Regli F., Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis // Neurology. 1988. Vol. 38. № 6. P. 837–848.
13. Полушкина Н.П., Яхно Н.Н. Центральная постинсультная боль // Неврологический журнал. 1998. № 2. С. 13–17.
14. Boivie J. Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis // Eur. J. Pain. 2003. Vol. 7. № 4. P. 339–343.
15. Leijon G., Boivie J., Johansson I. Central post-stroke pain: neurological symptoms and pain characteristics // Pain. 1989. Vol. 36. № 1. P. 13–25.
16. Lampl C., Yazdi K., Röper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study // Stroke. 2002. Vol. 33. № 12. P. 3030–3032.
17. MacGowan D.J., Janal M.N., Clark W.C. et al. Central post-stroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients // Neurology. 1997. Vol. 49. № 1. P. 120–125.
18. Coderre T.J., Katz J., Vaccarino A.L. et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence // Pain. 1993. Vol. 52. № 3. P. 259–285.
19. Fitzek S., Baumgärtner U., Fitzek C. et al. Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction // Ann. Neurol. 2001. Vol. 49. № 4. P. 493–500.
20. Jensen T.S., Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain // Pain. 2003. Vol. 102. № 1–2. P. 1–8.
21. Vestergaard K., Nielsen J., Andersen G. et al. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain // Pain. 1995. Vol. 61. № 2. P. 177–186.
22. Misra U.K., Kalita J., Kumar B. A study of clinical, magnetic resonance imaging, and somatosensory-evoked potential in central post-stroke pain // J. Pain. 2008. Vol. 9. № 12. P. 1116–1122.
23. Tasker R.R. Central pain states // Bonica's management of pain / ed. by J.D. Loeser. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 433–457.
24. Weimar C., Kloke M., Schlott M. et al. Central poststroke pain in a consecutive cohort of stroke patients // Cerebrovasc. Dis. 2002. Vol. 14. № 3–4. P. 261–263.
25. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations // Pain. 2007. Vol. 132. № 3. P. 237–251.
26. Moulin D.E., Clark A.J., Gilron I. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society // Pain Res. Manage. 2007. Vol. 12. № 1. P. 13–21.
27. Attal N., Cruccu G., Haanpää M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13. № 11. P. 1153–1169.
28. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation // www.cebm.net/index.aspx?o=1025.
29. Строчков И.А., Головачева В.А., Фокина А.С. Прегабалин в терапии болевой диабетической полиневропатии // Русский медицинский журнал. 2013. № 9. С. 422–427.
30. Keefe F.J., Lefebvre J. Pain behavior concepts: controversies, current status and future directions // Proceedings of the VII World Congress of Pain / ed. by G. Gebhart, D.L. Hammond, T.S. Jensen. N.Y.: Elsevier, 1994. P. 127–148.
31. Haythornthwaite J.A., Sieber W.J., Kerns R.D. Depression and the chronic pain experience // Pain. 1991. Vol. 46. № 2. P. 177–184.
32. Рябус М.В. Лечение головной боли напряжения методом биологической обратной связи: дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.

Central Post-Stroke Pain: Principles of Diagnostics and Correction

M.V. Churyukanov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Maksim Valeryevich Churyukanov, mchurukanov@gmail.com

Here, clinical characteristics, diagnostic approaches and treatment of central post-stroke pain are discussed. Clinical symptoms central post-stroke pain and other central and peripheral neuropathic pain syndromes are similar. Intensity of central post-stroke pain is fully or partially determined by location of sensory disorders in patient and corresponds to area of cerebrovascular injury. Diagnostics of central post-stroke pain is based on history taking, conducting clinical examination of sensitivity and neurovisualization. According to the modern published international recommendations, it is reasonable to use tricyclic antidepressants such as pregabalin and gabapentin as a first line-therapy of patients with central neuropathic pain.

Key words: central neuropathic pain, chronic pain, diagnostic criteria, stroke, pregabalin



СПб ГБУЗ ГОРОДСКАЯ
БОЛЬНИЦА №38

им. Н.А. Семашко

Из века в век лечим людей

Ежегодная II Всероссийская научно-практическая конференция «Пушкинская осень» с международным участием, посвященная 140-летию со дня рождения Николая Александровича Семашко 17-18 октября 2014 года • Санкт-Петербург

Уважаемые коллеги!

Ежегодная II Всероссийская научно-практическая конференция «Пушкинская осень» с международным участием посвящена актуальным вопросам неврологии, кардиологии, кардионеврологии и реабилитологии. В этом году организаторами конференции являются также Министерство здравоохранения РФ, администрация Санкт-Петербурга и Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, поскольку мероприятие приурочено к 140-летию со дня рождения Николая Александровича Семашко – первого наркома здравоохранения РСФСР, чье имя носит Пушкинская (Царскосельская) больница – СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко».

Место проведения

**Санкт-Петербург, Дворцовая набережная, д. 26,
Дом ученых им. М. Горького, конференц-зал**

Начало регистрации участников конференции – 17 октября в 8.30

Открытие конференции – 17 октября в 9.00

Организаторы

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Комитет по науке и высшей школе Санкт-Петербурга
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация неврологов и мануальных терапевтов Санкт-Петербурга
- Российское общество реабилитации
- Санкт-Петербургское региональное отделение Российского общества реабилитации
- Первый Санкт-Петербургский государственный бюджетный медицинский университет им. И.П. Павлова
- Северо-Западный медицинский государственный университет им. И.И. Мечникова (С.-Петербург)
- Российская военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (С.-Петербург)
- Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет
- Научно-исследовательский институт детских инфекций (С.-Петербург)
- Российский государственный медицинский университет (Москва)
- ФГУ «НИИ кардиологии ФНКЦ ФМБА» (Москва)
- ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (С.-Петербург)
- Белорусский государственный медицинский университет (Минск)
- Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (Алматы)
- Медицинский университет Астана (Казахстан)
- ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»
- Республиканский детский центр реабилитации (Астана, Казахстан)
- СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко» (С.-Петербург)

Оргкомитет

Сопредседатели

- Колабутин В.М., председатель Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Максимов А.С., председатель Комитета по науке и высшей школе Санкт-Петербурга
- Засухина Т.Н., заместитель председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Иванова Г.Е., профессор, главный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ (Москва)
- Скоромец А.А., академик РАМН, главный невролог Санкт-Петербурга
- Гусев А.О., главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»

Заместители председателей

- Ардашев А.В., профессор, директор НИИ кардиологии ФМБА (Москва)
- Баранцевич Е.Р., профессор, главный внештатный специалист-невролог Северо-Западного федерального округа РФ
- Клочева Е.Г., профессор, председатель Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга
- Сарана А.М., главный специалист по медицинской реабилитации Санкт-Петербурга
- Миннуллин Т.И., заместитель главного врача по лечебной работе СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»
- Ковальчук В.В., профессор, руководитель Научно-методического центра медицинской реабилитации, председатель Общества реабилитологов Санкт-Петербурга



www.altaastra.com

191024, Санкт-Петербург, ул. Мытнинская, д. 1/20
Телефон/факс: +7(812) 710-7510, 710-2970, 710-3402
E-mail: info@altaastra.com



Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений

Н.В. Вахнина

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

В статье рассматриваются клинические особенности постинсультных когнитивных нарушений, а также методы их диагностики и лечения. На примере препарата Актовегин обсуждаются возможности препаратов нейрометаболического действия в терапии когнитивных расстройств у пациентов, перенесших сосудистую катастрофу. Отмечается, что Актовегин обладает нейропротективными свойствами, поэтому может быть использован для первичной и вторичной профилактики, а также в комплексном лечении постинсультных когнитивных расстройств.

Ключевые слова: инсульт, когнитивные нарушения, нейрометаболические препараты, Актовегин

Введение

Нарушение памяти, интеллекта и других высших психических функций входит в число самых распространенных осложнений поражения головного мозга различной этиологии. Утрата когнитивных функций – одна из наиболее тяжелых форм инвалидизации, при которой возможности компенсации и реабилитации пациентов минимальны. Расстройства высших психических функций имеют серьезные социально-экономические последствия, значительно ухуд-

шая качество жизни не только самого пациента, но и членов его семьи, ближайших родственников. Когнитивные расстройства тесно связаны с эмоционально-поведенческой сферой и часто сочетаются с тревожно-депрессивными расстройствами, а на стадии деменции – с психотическими нарушениями.

Одним из наиболее значимых факторов риска развития деменции и менее тяжелых когнитивных расстройств является ишемический и геморрагический инсульт (табл. 1) [1]. Как из-

вестно, более 90% площади коры головного мозга составляют вторичные и третичные корковые поля, функция которых заключается в первую очередь в обеспечении когнитивных процессов. В этой связи в подавляющем большинстве случаев инсульт, наряду с другими очаговыми поражениями головного мозга, становится причиной когнитивных расстройств. Кроме того, инсульт может усиливать или приводить к декомпенсации сосудистого или иного повреждения головного мозга, которое до острого нарушения мозгового кровообращения имело незначительные клинические симптомы или не проявлялось совсем [2].

Согласно данным крупных международных эпидемиологических исследований, у 20–40% больных, перенесших ишемический инсульт, в течение последующего года развивается деменция [2–8]. Распространенность недементных когнитивных нарушений после инсульта в полтора-два раза выше и составляет не менее 50% острых нарушений мозгового кровообращения [9]. При этом не являются исключением так называемые малые



инсульты, инсульт с минимальной неврологической симптоматикой и даже транзиторные ишемические атаки. В последнем случае острое нарушение мозгового кровообращения без формирования инфаркта мозга не может быть причиной деменции. Однако наличие транзиторных ишемических атак свидетельствует о далеко зашедшем поражении церебральных сосудов и поэтому часто ассоциируется с тяжелой цереброваскулярной патологией с клиникой когнитивных нарушений.

Развившиеся когнитивные нарушения после перенесенного инсульта значительно затрудняют лечение таких пациентов. Больные не могут корректно соблюдать рекомендации лечащего врача по профилактике повторного инсульта. В частности, деменция считается относительным противопоказанием для назначения антагонистов витамина К пациентам с фибрилляцией предсердий из-за высокого риска передозировки и геморрагических осложнений [10]. Затруднен также контроль эффективности антигипертензивной терапии. В этой связи отмечается достоверно высокий риск повторных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями [2, 3].

Существует также статистическая связь между наличием и выраженностью постинсультных когнитивных нарушений и темпом и степенью восстановления нарушенных в результате инсульта неврологических функций [11]. Во-первых, наличие постинсультных когнитивных нарушений, в особенности постинсультной деменции, свидетельствует о серьезном повреждении головного мозга и, следовательно, о существенном снижении церебрального резерва, необходимого для восстановления нарушенных неврологических функций. Во-вторых, приверженность пациентов реабилитационным

Таблица 1. Факторы риска развития когнитивных нарушений

Возможность коррекции	Фактор риска
Некорректируемые	Пожилой возраст Генетическая отягощенность Семейный анамнез
Корректируемые	Инсульт в анамнезе (!) Артериальная гипертензия Гиперлипидемия Сахарный диабет Дефицит витамина В ₁₂ или фолиевой кислоты Ожирение Гипергомоцистеинемия Гиподинамия Низкий уровень образования Черепно-мозговая травма в анамнезе Депрессия в молодом или среднем возрасте

мероприятиям, корректность и эффективность их выполнения существенно ниже у пациентов с выраженными когнитивными расстройствами.

Таким образом, учитывая распространенность и медико-социальную значимость расстройств высших психических функций, врачи должны обязательно проводить диагностику когнитивных нарушений у пациентов, перенесших инсульт.

Клинические особенности постинсультных когнитивных нарушений

Постинсультными когнитивными нарушениями называется снижение когнитивных функций, впервые диагностированное после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. При этом когнитивные нарушения могут различаться по механизмам формирования. Как правило, в каждом конкретном случае присутствует одновременно несколько патогенетических факторов формирования когнитивных расстройств [1, 12]. *Локальное поражение головного мозга.* Такое поражение в результате перенесенного инсульта в подавляющем большинстве случаев само по себе является причиной возникновения когнитивных расстройств. Как указывалось выше, в силу функциональных особенностей коры

головного мозга локальное повреждение в результате инсульта в большинстве случаев поражает корковые отделы, отвечающие за когнитивную деятельность. Для локальных постинсультных когнитивных нарушений характерна та же динамика, что и для других очаговых неврологических симптомов: острое начало и постепенное уменьшение выраженности в течение последующих 6–12 месяцев. Клинические особенности локальных нейропсихологических расстройств

прямо зависят от места нахождения сосудистого очага (табл. 2). *Диффузное сосудистое поражение головного мозга.* Как известно, цереброваскулярная патология является второй по распространенности после болезни Альцгеймера причиной когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Помимо инсульта причиной сосудистых когнитивных нарушений могут быть небольшие, обычно менее 10–15 мм в диаметре (лакунарные) инфаркты, формирующиеся без клиники инсульта (немые инфаркты), и диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз). Причиной лакунарных инфарктов является поражение сосудов небольшого калибра (микроангиопатия) чаще всего вследствие артериальной гипертензии или сахарного диабета. Патогенез диффузных измене-

Неврология



Таблица 2. Нейropsychологические синдромы при различной локализации инсульта

Локализация инсульта	Характерные нейropsychологические синдромы
Передние отделы лобных долей	Нарушение управляющих функций (планирование и контроль)
Задние отделы левой лобной доли	Моторная афазия, кинетическая (моторная) апраксия
Левая теменная доля	Проводниковая афазия, идеомоторная апраксия, пальцевая агнозия, нарушение схемы тела, нарушение письменной речи (алексия, аграфия)
Стык теменной и затылочной долей слева	Зрительно-пространственная агнозия, конструктивная апраксия, акалькулия
Правая теменная доля	Анозогнозия, синдром игнорирования половины пространства
Левая височная доля	Сенсорная афазия, амнестическая афазия
Правая височная доля	Амузия, аритмия, диспросодия
Левая затылочная доля	Зрительно-предметная агнозия, изолированная алексия
Правая затылочная доля	Прозопагнозия, цветовая агнозия
Гиппокамп, таламус, медиобазальные лобные отделы	Амнезия

ний белого вещества продолжает изучаться, однако их связь с артериальной гипертензией несомненна. Артериальная гипертензия является вторым по значимости фактором риска развития лейкоареоза после возраста [13, 14].

Поскольку инсульты, немые инфаркты и лейкоареоз имеют общие факторы риска и механизмы формирования, их существование представляется закономерным. В одних случаях до инсульта сосудистые поражения мозга могут не иметь клинической симптоматики из-за значительных компенсаторных возможностей головного мозга, в других – иметь симптомы, однако часто на них не обращают внимания ни родственники, ни врачи.

Ретроспективный анализ с помощью опросника третьих лиц о снижении когнитивных функций у пожилого человека (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) позволяет предположить наличие когнитивных нарушений различной степени выраженности у 90% пациентов с постинсультной когнитивной дисфункцией [1, 15]. Инсульт в таких случаях

играет роль триггера, который декомпенсирует доинсультное сосудистое поражение головного мозга. При этом когнитивные нарушения, впервые диагностированные после инсульта, обусловлены не только самим инсультом, но и более обширным сосудистым поражением головного мозга.

Отличительной особенностью когнитивных расстройств, связанных с диффузным сосудистым поражением головного мозга, является наличие в их структуре существенного «лобного» компонента – нарушение управляющих функций (планирование, контроль, произвольное внимание). Данный тип когнитивных нарушений свойствен для нарушений высших психических функций сосудистой этиологии в целом [13].

Диффузное сочетанное (сосудисто-дегенеративное) поражение головного мозга. Инсульт может приводить к декомпенсации не только сосудистого, но и нейродегенеративного поражения головного мозга. По данным международных эпидемиологических исследований, сочетанное сосудисто-дегенеративное поражение головного мозга становится

ся причиной не менее 15% деменций в пожилом возрасте [16]. При этом результаты Nun Study свидетельствуют, что даже небольшие по объему инфаркты мозга приводят к клинической манифестации деменции на более ранних патоморфологических стадиях болезни Альцгеймера [17]. Следовательно, когнитивные расстройства, впервые диагностированные после инсульта, могут иметь смешанную (сосудисто-дегенеративную) природу. Общепризнано: наиболее специфическим клиническим признаком болезни Альцгеймера, который определяется уже на ранних, в том числе додементных, стадиях заболевания, является нарушение памяти по гиппокампальному типу [18]:

- значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением информации;
- неэффективность подсказок при запоминании и воспроизведении;
- трудность узнавания информации в пробах с множественным выбором;
- большое число посторонних вpletений при воспроизведении (недостаточность избирательности воспроизведения).

По нашим данным, указанные типы нарушения памяти определяются приблизительно в 40% случаев постинсультной когнитивной дисфункции. Другой отличительной особенностью сочетанных (сосудисто-дегенеративных) когнитивных расстройств является их тенденция к непрерывному прогрессированию, даже в отсутствие повторных острых нарушений мозгового кровообращения. Однако у пожилых и старых людей прогрессирование нейродегенеративного процесса может быть достаточно медленным.

Диагностика

Единственным объективным методом оценки выраженности когнитивных расстройств после инсульта является нейропсихоло-



логическое тестирование. При выборе конкретной методики проведения и интерпретации результатов тестирования необходимо учитывать преморбидный интеллектуальный уровень пациента (образование, культуральные особенности), клинические особенности предполагаемых когнитивных расстройств, степень чувствительности, специфичности и воспроизводимости того или иного нейропсихологического теста.

В настоящее время международное научное сообщество рекомендует для использования в повседневной практике Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [19]. Преимущество данного метода заключается в том, что он содержит задания на управляющие функции и на память (заучивание пяти слов). Следовательно, шкала MoCA применима как при чисто сосудистых когнитивных нарушениях, так и при сочетании цереброваскулярной патологии с нейродегенеративным процессом.

Опыт применения шкалы MoCA свидетельствует о высокой чувствительности данной методики, но недостаточной специфичности. Поэтому низкий результат теста (менее 26 баллов) не всегда означает наличие у пациента когнитивных расстройств, в то время как высокий результат (выше 26 баллов) практически исключает когнитивные нарушения. В спорных случаях целесообразно наблюдение в динамике и повторное тестирование.

Спорным вопросом остаются оптимальные сроки проведения нейропсихологического исследования. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра диагноз «деменция» не может быть поставлен в течение первых шести месяцев после перенесенного инсульта. Эта норма представляется оправданной для экспертной оценки инвалидизации пациента вследствие

когнитивных нарушений, так как в течение первых месяцев после острого нарушения мозгового кровообращения нарушения высших психических функций могут иметь тенденцию к регрессу. Однако формальные основания не должны стать причиной задержки терапии. В первые месяцы после инсульта (восстановительный период), когда репаративные процессы протекают наиболее активно, можно ожидать положительный эффект нейрометаболической и иной терапии, направленной на улучшение когнитивных функций. Так, результаты краткого исследования когнитивных функций на третий-четвертый день после инсульта достоверно коррелируют с результатами более расширенного нейропсихологического исследования, выполненного в конце первого месяца после острого нарушения мозгового кровообращения [20]. Обязательным условием для проведения нейропсихологического тестирования является ясное сознание пациента.

Нарушения сознания после инсульта могут иметь характер его снижения до различного уровня (сомноленция, сопор, кома), что полностью исключает возможность проведения нейропсихологического тестирования. Другим видом нарушения сознания, часто более трудным для распознавания и дифференциальной диагностики, является острая спутанность сознания. По данным эпидемиологических исследований, острая спутанность сознания в первые дни после ишемического инсульта наблюдается в 10–40% случаев [21]. Патогенетические механизмы развития данного осложнения нуждаются в дальнейшем изучении. Обсуждается роль транзиторного гиперкортицизма, который развивается в ответ на острый стресс и связан с нарушением мозгового кровообращения, недостаточность церебральных нейротрансмиттерных систем, в первую очередь аце-

Актовегин – лишенный высокомолекулярных полипептидов гемодериват крови крупного рогатого скота – обладает нейропротективными свойствами в отношении как сосудистой, так и дегенеративной патологии. Оба патологических процесса могут лежать в основе когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших инсульт

тилхолинергической, субклинический отек головного мозга. В ряде случаев в основе острой спутанности сознания лежат электролитные нарушения или иные дисметаболические расстройства, вызванные декомпенсацией соматической патологии. Существует также связь риска развития острой спутанности сознания и локализации инфаркта мозга. С высоким риском острой спутанности сознания ассоциированы следующие зоны локализации инсульта [21]:

- дорзомедиальные и передние отделы таламуса;
- левостороннее или двустороннее поражение задневисочных затылочных долей (бассейн задней мозговой артерии);
- правостороннее или двустороннее поражение медиобазальных лобных отделов (бассейн передней мозговой артерии);
- головка хвостатого ядра;
- колена внутренней капсулы;
- правая височная доля (бассейн средней мозговой артерии).

Клинически острая спутанность сознания обычно характеризуется быстро развивающимися когнитивными расстройствами часто в сочетании с дезориентацией во времени и пространстве, психомоторным возбуждением, нарушением цикла «сон – бодрствование», галлюцинаторными расстройствами. Когнитивные нарушения при острой спутанности сознания вторичны по



Актовегин активизирует внутриклеточную антиоксидантную защиту, уменьшая процессы перекисного окисления липидов. Как известно, свободнорадикальное повреждение нейрональных мембран является конечным механизмом повреждения нейронов как при цереброваскулярной, так и при нейродегенеративной и иной патологии

отношению к снижению уровня бодрствования, то есть, по терминологии А.Р. Лурия, носят нейродинамический характер. При этом приобретенные в течение жизни знания и навыки не утрачиваются, но резко снижается концентрация внимания, что существенно затрудняет или делает невозможной любую когнитивную деятельность. Весьма характерны колебания выраженности когнитивных расстройств, когда у пациента в течение короткого времени наблюдается или почти нормальная когнитивная функция, или грубая недостаточность высших психических функций. Когнитивные расстройства при острой спутанности сознания, как правило, обратимы и регрессируют в течение нескольких

дней или недель. Что касается дифференциального диагноза постинсультных когнитивных нарушений, то в этой связи часто обсуждается депрессия после острого нарушения мозгового кровообращения. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в течение первого года после ишемического инсульта депрессия развивается у каждого третьего пациента [22, 23]. В структуре постинсультной депрессии могут отмечаться когнитивные симптомы, весьма напоминающие сосудистые когнитивные расстройства. Однако, по нашему опыту, негативное влияние эмоциональных расстройств на когнитивную сферу отмечается лишь при значительной выраженности депрессии. Легкая и умеренная депрессии могут усугублять сопутствующие когнитивные нарушения, но редко бывают их единственной или основной причиной. Следует отметить, что когнитивные и эмоциональные расстройства очень часто сосуществуют при цереброваскулярной патологии, так как имеют общий патофизиологический субстрат в виде дисфункции передних отделов головного мозга. Тем не менее при сочетании депрессии и когнитивных нарушений лечение следует начинать с коррекции эмоциональных расстройств [24]. На фоне нормализации эмоционального состояния когнитивные нарушения несколько

регрессируют, но редко полностью восстанавливаются.

Лечение

При постинсультной деменции препаратами первого выбора являются мемантин и/или ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Есть также опыт применения мемантина при менее выраженных когнитивных расстройствах. По некоторым данным, ацетилхолин- и глутаматергическая терапия более эффективна при связанном с патологией малых сосудов цереброваскулярном поражении и при сочетании сосудистого и нейродегенеративного патологического процесса, а менее эффективна при последствиях крупных инфарктов головного мозга [25].

Как при деменции, так и при легких и умеренных когнитивных нарушениях в восстановительный период после инсульта широко применяются нейрометаболические препараты. Среди них следует выделить препарат Актовегин – лишенный высокомолекулярных полипептидов гемодериват крови крупного рогатого скота. По экспериментальным данным, препарат обладает тремя основными механизмами действия. Во-первых, является антигипоксантом. На фоне его применения отмечается увеличение утилизации глюкозы и кислорода без увеличения потребности в них. Благодаря данному эффекту Актовегин способст-



Рис. 1. Динамика неврологического дефицита по шкале Гусева – Скворцовой у пациентов в восстановительный период после инсульта на фоне проводимой терапии



Рис. 2. Динамика среднего балла по краткой шкале оценки психического статуса у пациентов в восстановительный период после инсульта на фоне проводимой терапии



вует увеличению выживаемости нейронов в условиях хронической ишемии и гипоксии. Во-вторых, Актовегин активизирует внутриклеточную антиоксидантную защиту, уменьшая процессы перекисного окисления липидов. Как известно, свободнорадикальное повреждение нейрональных мембран является конечным механизмом повреждения нейронов как при цереброваскулярной, так и при нейродегенеративной и иной патологии. В-третьих, Актовегин оказывает инсулиноподобный эффект, способствуя проникновению глюкозы в нейроны. При этом препарат не действует на инсулиновые рецепторы. Кроме того, есть данные, что Актовегин содействует уменьшению нейротоксического эффекта бета-амилоида, который накапливается в коре головного мозга при болезни Альцгеймера. Таким образом, Актовегин обладает нейропротективными свойствами в отношении как сосудистой, так и дегенеративной патологии. Как указывалось выше, оба патологических процесса могут лежать в основе постинсультной когнитивной дисфункции.

Так, в исследовании Е.А. Деревянных и соавт. изучалась эффективность Актовегина и пирацетама в отношении когнитивных и других неврологических функций у пациентов после инсульта. Пациенты (n = 43, возраст от 49 до 65 лет) с ишемическим инсультом легкой и средней тяжести по шкале Гусева – Скворцовой были разделены на две группы. Пациенты первой группы (n = 32) получали Актовегин в виде внутривенных инфузий по 10 мл в течение 10 дней, далее в таблетках по 200 мг/сут в течение 20 дней. Пациенты второй группы (n = 11) – пирацетам сначала также в виде внутривенных инфузий по 10 мл в течение 10 дней, далее в таблетках по 1600 мг/сут в течение 20 дней. Оценка эффективности терапии осуществлялась через 10 и 30 дней по

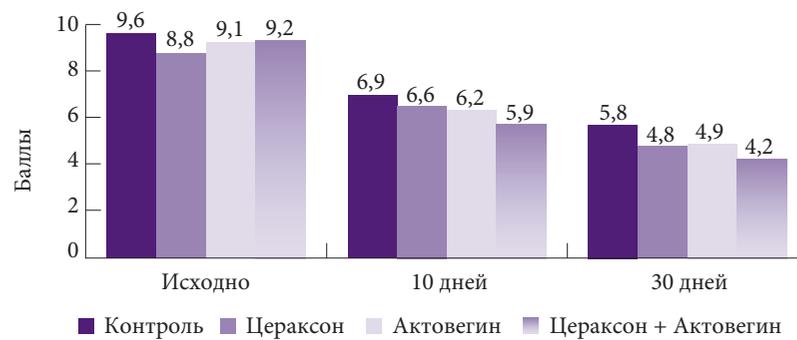


Рис. 3. Динамика неврологического статуса в восстановительный период после инсульта у пациентов на фоне проводимой терапии

краткой шкале оценки психического статуса и по шкале Гусева – Скворцовой. Было показано, что оба препарата способствуют регрессу когнитивных и других неврологических расстройств. Однако величина терапевтического эффекта была достоверно больше на фоне применения Актовегина по сравнению с пирацетамом как по когнитивным, так и по другим неврологическим показателям (рис. 1, 2). Актовегин продемонстрировал также высокий уровень безопасности и переносимости: неопасные для жизни и здоровья нежелательные явления были зафиксированы только у одного пациента [26].

В работе Н.А. Шамалова и соавт. анализировалась терапевтическая эффективность Актовегина и Цераксона в моно- и комбинированной терапии в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта у 104 пациентов. Средний возраст больных – 64,6 года. Пациенты с первичным ишемическим инсультом в каротидном бассейне были разделены на четыре группы. Первая группа (n = 25) получала только терапию базисного сердечно-сосудистого заболевания (группа контроля). Второй группе (n = 25) в дополнение к базисной терапии был назначен Цераксон в виде медленной внутривенной инфузии (200 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида) в дозе 1000 мг в течение десяти дней. Третья группа (n = 26) получала Актовегин 250 мл 20%-ного

раствора внутривенно капельно в течение десяти дней. Четвертая группа (n = 28) находилась на комбинированной терапии обоими препаратами. Было показано, что наибольшая степень восстановления неврологических функций к концу первого месяца наблюдения была в группе комбинированной терапии, сопоставимая – в группах монотерапии Цераксон или Актовегин и наименьшая – у пациентов на базисной кардиальной терапии (рис. 3) [27].

Большое внимание в настоящее время уделяется немедикаментозным методам лечения пациентов с когнитивными расстройствами. Речь идет о специальных упражнениях, тренирующих память и внимание (когнитивный тренинг), рациональном питании и физической активности.

Актовегин оказывает инсулиноподобный эффект, способствуя проникновению глюкозы в нейроны. При этом препарат не действует на инсулиновые рецепторы. Есть данные, что Актовегин уменьшает нейротоксический эффект бета-амилоида, который накапливается в коре головного мозга при болезни Альцгеймера



Специальных исследований, посвященных изучению когнитивного тренинга при постинсультной когнитивной дисфункции, не проводилось. Однако известно, что тренировка памяти может быть полезной при возрастной когнитивной дисфункции, умеренных когнитивных нарушениях и болезни Альцгеймера с синдромом легкой деменции. Исходя из этих данных, можно рекомендовать когнитивный тренинг пациентам с недементными когнитивными расстройствами и легкой постинсультной деменцией [28–31].

Значительный научный и практический интерес вызывает исследование В.М. Quaneу и соавт., в котором для коррекции сосудистых когнитивных расстройств пациентам были назначены систематические аэробные физические упражнения в течение трех месяцев. Результаты исследования свидетельствуют о вероятном положительном эффекте физической активности на когнитивную сферу у данной категории пациентов [32]. Учитывая небольшое количество наблюдений, целесообразно проведение дальнейших исследований данного вопроса.

Профилактика

Как уже говорилось выше, инсульт является одним из наиболее важных факторов риска

возникновения когнитивных нарушений. Учитывая этот факт, у всех пациентов начиная с первых дней после перенесенного инсульта весьма актуальны мероприятия по профилактике возникновения когнитивных нарушений (первичная профилактика) или их нарастания (вторичная профилактика).

Для первичной и вторичной профилактики когнитивных нарушений приоритет отдается препаратам с нейропротективными свойствами. Значительным нейропротективным потенциалом обладает нейрометаболический препарат Актовегин, который хорошо зарекомендовал себя в лечении постинсультной когнитивной дисфункции. Исходя из механизма действия Актовегина можно предполагать также и его профилактический эффект в отношении постинсультных когнитивных расстройств.

В настоящее время продолжается крупное рандомизированное международное клиническое исследование ARTEMIDA по изучению эффективности Актовегина в лечении постинсультных когнитивных расстройств. Пациентам, перенесшим ишемический инсульт, с первых дней после цереброваскулярного события внутривенно вводится Актовегин или плацебо в течение первого месяца, далее в таблетках в течение

пяти месяцев. После окончания шестого месяца терапии и шести месяцев последующего наблюдения будет оценена степень выраженности постинсультных когнитивных расстройств в обеих терапевтических группах [33].

Помимо медикаментозной профилактики с целью предотвращения нарушений высших мозговых функций после инсульта следует обратить внимание на образ жизни, в том числе сбалансированное питание, достаточные физические и интеллектуальные упражнения. Многочисленные ретроспективные наблюдения свидетельствуют, что данные меры снижают вероятность развития деменции, в том числе у генетически предрасположенных лиц. По некоторым данным, оптимальная антигипертензивная терапия также уменьшает прогрессирование когнитивных расстройств у пациентов, перенесших ишемический инсульт [34].

Заключение

Когнитивные расстройства после инсульта представляют собой весьма значимую медицинскую проблему. Неврологам и клиницистам других специальностей следует тщательно исследовать когнитивный статус пациентов, перенесших инсульт, и учитывать особенности высших психических функций в лечебно-диагностической работе. *

Литература

1. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. и др. Постинсультные когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Т. 108. № 22. С. 16–21.
2. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8. № 11. P. 1006–1018.
3. Van Kooten F., Koudstaal P.J. Epidemiology of post-stroke dementia // Haemostasis. 1998. Vol. 28. № 3–4. P. 124–133.
4. Lin H.J., Wolf P.A., Beiser A.S. et al. Incidence of dementia after stroke: the Framingham study // Neurology. 1997. Vol. 48. № 3. Suppl. 2. P. A283.
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. Sundar U., Adwani S. Post-stroke cognitive impairment at 3 months // Ann. Indian Acad. Neurol. 2010. Vol. 13. № 1. P. 42–46.
7. Tamam B., Tasdemir N., Tamam Y. The prevalence of dementia three months after stroke and its risk factors // Turk. Psikiyatri Derg. 2008. Vol. 19. № 1. P. 46–56.
8. Xu Q., Lin Y., Genq J.L. et al. The prevalence and risk factors for cognitive impairment following ischemic stroke // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2008. Vol. 47. № 12. P. 981–984.
9. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции // Неврологический журнал. 2008. Т. 13. № 4. С. 45–47.



10. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
11. Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Российский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 20–25.
12. Pasquier F., Henon H., Leys D. Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia // Rev. Neurol. 1999. Vol. 155. № 9. P. 749–753.
13. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журнал. 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
14. Basile A.M., Pantoni L., Pracucci G. et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study // Cerebrovasc. Dis. 2006. Vol. 21. № 5–6. P. 315–322.
15. Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю. Когнитивные нарушения при инсульте и их лечение мемантином // Клиническая геронтология. 2005. Т. 11. № 8. С. 49–52.
16. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № 1. С. 31–37.
17. Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study // JAMA. 1997. Vol. 277. № 10. P. 813–817.
18. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. № 8. P. 734–746.
19. Montreal Cognitive Assessment // www.mocatest.org.
20. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № 1. С. 53–57.
21. Henon H., Leys D. Delirium and confusional state in stroke patients // Behavioral and cognitive neurology of stroke / ed. by O. Godefroy. Cambridge University Press, 2013. P. 340–350.
22. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4. С. 71–76.
23. Hackett M.L., Yapa C., Parag V. et al. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies // Stroke. 2005. Vol. 36. № 6. P. 1330–1340.
24. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
25. Livine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications // Neurotherapeutics. 2011. Vol. 8. № 3. P. 361–373.
26. Derev'yannykh E.A., Bel'skaya G.N., Knoll E.A. et al. Experience in the use of Actovegin in the treatment of patients with cognitive disorders in the acute period of stroke // Neurosci. Behav. Physiol. 2008. Vol. 38. № 8. P. 873–875.
27. Шамалов Н.В., Стаховская Л.В., Шетова И.М. и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 9. Вып. 2. С. 13–17.
28. Olazarán J., Muñoz R., Reisberg B. et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease // Neurology. 2004. Vol. 63. № 12. P. 2348–2353.
29. Rapp S., Brenes G., Marsh A.P. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study // Aging Ment. Health. 2002. Vol. 6. № 1. P. 5–11.
30. Schmidt I.W., Berg I.J., Deelman B.G. Memory training for remembering names: initial results in the healthy elderly // Tijdschr. Gerontol. Geriatr. 1997. Vol. 28. № 4. P. 155–162.
31. Clare L., Woods R.T., Moniz Cook E.D. et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 4. CD003260.
32. Quaney B.M., Boyd L.A., McDowd J.M. et al. Aerobic exercise improves cognition and motor function poststroke // Neurorehabil. Neural Repair. 2009. Vol. 23. № 9. P. 879–885.
33. Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D. et al. A randomised, 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.
34. Zakharov V.V., Yakhno N.N. Mild cognitive impairment prevention: diet, sports and treatment approaches // J. Nutr. Health Aging. 2008. Vol. 12. № 1. P. 86S–88S.

Неврология

Prophylaxis and Treatment of Post-Stroke Cognitive Disorders

N.V. Vakhnina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Here, clinical features of post-stroke cognitive disorders as well as diagnostic tools and therapeutic approaches are discussed. Opportunities for neurometabolic drugs are exemplified by Actovegin. It is noted that Actovegin has neuroprotective properties that underlies its use for primary and secondary prophylaxis as well as combination treatment of post-stroke cognitive disorders.

Key words: stroke, cognitive disorders, neurometabolic drugs, Actovegin



Возможности применения препарата тизанидин (Сирдалуд®) у пациентов с постинсультной спастичностью

Э.А. Катушкина, О.Е. Зиновьева

Адрес для переписки: Элина Анатольевна Катушкина, elina_katushkina@rambler.ru

Постинсультная спастичность в значительной степени ограничивает двигательные возможности пациентов, затрудняет уход за больным, способствует формированию болевых синдромов. В статье представлен современный взгляд на патофизиологию постинсультной спастичности, обсуждаются подходы к лечению. Рассматриваются механизмы действия и возможности препарата тизанидин (Сирдалуд®) для коррекции повышенного мышечного тонуса у пациентов, перенесших инсульт. Сравняется эффект тизанидина с эффектом других миорелаксантов.

Ключевые слова: постинсультная спастичность, тизанидин, толперизон, баклофен

Введение

Спастичность является одним из наиболее распространенных двигательных дефектов у пациентов, перенесших инсульт. В течение первого года после инсульта спастичность отмечают 17–43% пациентов [1, 2]. Как правило, спастичность сопровождается парезом соответствующих мышц, однако строгой взаимосвязи между указанными симптомами нет. Для гемипареза – классического клинического примера спастического пареза после инсульта – характерно формирование позы Вернике – Манна: плечо приведено к туловищу, предплечье согнуто, кисть пронирована и согнута, бедро и голень разогнуты, стопа в положении подошвенного сгибания. Из-за «удлинения» ноги больной вынужден при ходьбе заносить ее через сторону, описывая полукруг. Данные изменения возни-

кают вследствие повышения тонуса преимущественно в антигравитационных группах мышц. Однако в ряде случаев наблюдаются другие варианты распределения повышенного мышечного тонуса, например гиперпронация предплечья с разгибанием пальцев, причудливые установки кисти и пальцев, повышение тонуса в мышцах-сгибателях ноги, гиперсупинация предплечья и разгибателей кисти [3].

Чаще всего спастичность выявляется одновременно в верхней и нижней конечностях (68%), однако возможно и изолированное появление данного симптома в руке (15%) или ноге (18%) [4].

Патофизиология спастичности

На сегодняшний день вопрос патогенеза постинсультной спастичности остается открытым. Известно,

что данный симптом возникает вследствие структурных и функциональных изменений в центральной нервной системе и на уровне периферического нейромоторного аппарата. Так, при спастичности наряду с активацией корковых зон, участвующих в организации движения, и экстрапирамидных путей ствола головного мозга происходит структурно-функциональная реорганизация сегментарных структур спинного мозга. Кроме того, изменения нейронального контроля периферической части двигательного аппарата активируют процессы трансформации белкового состава мягких тканей, прежде всего скелетных мышц. В ответ на нарушение мозгового кровообращения и развитие структурного и функционального дефекта головного мозга меняется функциональная активность коры как с пораженной, так и с клинически интактной стороны. Кроме того, происходит формирование новых нейрональных связей, расширяется зона представленности пораженной части тела в моторной и сенсорной коре. При этом возникает дисбаланс между внутрикоровым возбуждением и торможением в сторону преобладания возбуждения [5–7]. В ответ на указанные изменения активируются экстрапирамидные пути ствола головного мозга, которые начинают генерировать спонтанную активность, не связанную с моторной активностью коры [6].



Главными возбуждающими медиаторами нервной системы, участвующими в регуляции мышечного тонуса, являются глутамат и аспартат, основным тормозным нейротрансмиттером – гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Определенную роль в реализации нарушений мышечного тонуса играют серотонинергические и норадренергические системы ствола головного мозга, которые могут оказывать как возбуждающее, так и тормозное влияние на уровне спинальных нейронных сетей [8].

Изменение функционального взаимодействия между различными отделами центральной нервной системы приводит к реорганизации сегментарного аппарата спинного мозга. Образуются новые контакты между нейронами спинного мозга и нисходящими путями головного мозга, что сопровождается повышением рефлекторной возбудимости на сегментарном уровне и реализуется клинически формированием «динамических» феноменов спастичности в виде клонусов и синкинезий [6].

Одним из методов оценки функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга является изучение параметров Н-рефлекса (ответ мышцы на раздражение чувствительных волокон периферического нерва). Установлено, что при спастичности зона вызывания Н-рефлекса значительно расширяется [9].

Нарушение нейронального контроля скелетных мышц приводит к трансформации их белковой структуры, прежде всего миоинового фенотипа, а также к изменению свойств окружающих мягких тканей (сухожилий и капсул суставов). В результате в мышце значительно увеличивается доля «быстрых», но легкоутомляемых волокон, а ретракция сухожилий приводит к формированию контрактур [8, 10].

Спастичность различных групп мышц неодинаково влияет на двигательную активность пациента. Например, спастичность четырехглавой мышцы бедра в условиях пареза может способствовать поддержанию вертикальной позы за счет

сохранения опорной функции ноги. В то же время спастичность мышц кисти всегда ограничивает ее функциональные возможности. В целом постинсультная спастичность негативно сказывается на двигательной активности и обычно сопровождается рядом динамических двигательных феноменов: произвольными движениями, клонусами или спазмами, спастическими синкинезиями. Помимо ухудшения двигательных функций постинсультная спастичность может способствовать развитию постинсультного болевого синдрома в области плеча, распространенность которого варьирует от 16% в раннем восстановительном периоде до 36% в позднем восстановительном периоде [11].

Выраженность клинической симптоматики при постинсультной спастичности и ее влияние на качество жизни оцениваются врачом, пациентом, а также лицами, ухаживающими за больным. Прежде всего определяется степень спастичности в покое, для чего используется шкала Эшуорта, потом оценивается функциональное состояние конечности при движениях, а также наличие сопутствующих спастичности симптомов (боли, неприятных ощущений, патологических синкинезий). С учетом всех перечисленных факторов разрабатывают план лечебных мероприятий.

Лечение

Пациентам с постинсультной спастичностью показано проведение как немедикаментозного, так медикаментозного лечения.

Немедикаментозное лечение включает физические упражнения, лечение положением, использование ортезов, массаж, теплотечение, криотерапию, электростимуляцию, методы биологической обратной связи [3, 12]. Поскольку данные мероприятия, как правило, имеют непродолжительный эффект, их следует проводить постоянно, не ограничиваясь одним-двумя курсами в год. В этой связи необходимо обучать больных и ухаживающих за ними лиц методикам, применение которых возможно в домашних условиях.

Оптимальным медикаментозным методом коррекции локальной спастичности считаются местные инъекции препаратов ботулотоксина, который состоит из нейротоксина типа А и некоторых других белков. Ботулотоксин блокирует высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. К наиболее значимым результатам ботулинотерапии относятся улучшение ходьбы и расширение возможностей самообслуживания. Эффект развивается через четыре – семь дней и сохраняется в большинстве случаев на протяжении 12–16 недель [13]. Однако максимальная эффективность действия препарата достигается при его введении под контролем электромиографии, что не всегда доступно. Кроме того, инъекции препарата не рекомендуются пациентам, принимающим терапевтические дозы антикоагулянтов [13]. В целом, несмотря на развитие помощи больным, перенесшим инсульт, на сегодняшний день возможности ботулинотерапии ограничены.

Еще одним методом локального воздействия является применение алкогольного и фенольного невролиза моторных ветвей нервов, что приводит к необратимой их деструкции и фиброзу окружающих тканей. Процедура проводится под контролем электромиографии и/или ультразвукового исследования [13]. Недостаток данного метода – побочные эффекты в виде дизестезии, слабости и локальной отечности в месте инъекции [1]. В настоящее время невролиз применяется редко (преимущественно у лежачих пациентов), как правило, в сочетании с ботулинотерапией. Эффект сохраняется от двух до 36 месяцев [13].

Из пероральных медикаментозных средств первой линии, используемых при постинсультной спастичности, в международных рекомендациях указываются миорелаксанты центрального действия: тизанидин и баклофен. Возможно также применение толперизона, диазепамы, габапентина [13]. При лечении церебральной спастичности наиболее часто ис-

Неврология



пользуют тизанидин, при спинальной спастичности – тизанидин и баклофен [14].

Тизанидин в лечении постинсультной спастичности

Тизанидин (Сирдалуд®) – центральный агонист имидазолиновых и альфа-2-адренорецепторов как на спинальном, так и на супраспинальном уровне [13, 15]. Тизанидин усиливает пресинаптическое ингибирование мотонейронов за счет снижения высвобождения возбуждающих аминокислот (аспартата и глутамата) из спинальных интернейронов, а также за счет ингибирования активности облегчающих цереброспинальных путей. Помимо этого тизанидин препятствует высвобождению субстанции P тонкими чувствительными волокнами, способствует снижению функциональной активности области голубого пятна в стволе головного мозга и снижению возбудимости сегментарного аппарата спинного мозга [16].

Контролируемые клинические исследования показали эффективность тизанидина при постинсультной спастичности. Так, одно из исследований показало, что тизанидин в дозе 8 мг/сут снижает уровень фасилитации H-рефлекса у всех пациентов (n = 14) с постинсультной спастичностью. Этого не происходит при использовании плацебо. Снижение фасилитации наблюдалось как на пораженной, так и на клинически интактной стороне. В то же время при приеме тизанидина не отмечается изменение показателя H_{max}/M_{max} и порога вызывания H-рефлекса, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии влияния препарата на возбудимость спинальных мотонейронов. Наблюдалось достоверное уменьшение степени спастичности с 2,9 до 1,9 балла по шкале Эшуорта [17].

В нескольких исследованиях был выявлен дозозависимый антиспастический эффект тизанидина. В группе пациентов с рассеянным склерозом (n = 17) и степенью спастичности в нижних конечностях два-три балла по шкале Эшуорта была показана связь между концентрацией препарата

в крови и его антиспастическим эффектом. При этом связи между определенными значениями концентрации препарата и антиспастическим эффектом в обследованной группе выявлено не было, что свидетельствует о необходимости индивидуального подбора дозы. Было отмечено, что эффект 2 мг тизанидина не отличался от такового при назначении плацебо. Так, степень спастичности через два часа после приема 2 мг препарата снижалась на 29% (при приеме плацебо – на 28%), при приеме 8 мг тизанидина – на 38%. Антиспастический эффект не сопровождался снижением мышечной силы. В указанном исследовании данные клинической оценки степени спастичности подтвердились результатами количественного исследования мышечного тонуса с помощью электрогониометра (прибор показал высокую степень чувствительности и надежности) [8].

Зависимость антиспастического эффекта от дозы тизанидина у пациентов с постинсультной спастичностью изучалась в мультицентровом исследовании, включавшем 47 пациентов, степень спастичности составляла два-три балла по шкале Эшуорта, время после инсульта – шесть месяцев [16]. Проводилось титрование дозы препарата с доведением ее до 36 мг (достижение максимальной дозировки у 21% пациентов). В результате приема тизанидина за 16 недель снизились степень спастичности без изменения мышечной силы, интенсивность болевого синдрома и, как следствие, улучшилось качество жизни пациентов [16].

Таким образом, в исследованиях подтвержден дозозависимый клинический эффект препарата, лечение спастичности требует применения более высоких доз тизанидина, нежели лечение болевых синдромов. Отсутствие эффекта в некоторых случаях может быть обусловлено недостаточной дозой препарата [8, 18]. Анализ результатов нескольких исследований, изучавших антиспастический эффект тизанидина в сравнении с плацебо и другими пероральными миорелаксанта-

ми, показал снижение степени спастичности при приеме тизанидина на 21–37%, в то время как для плацебо данный показатель варьировал от 4 до 9%. При этом тонус мышц снизился у 60–80% пациентов в группе тизанидина, у 60–65% в группе баклофена, у 60–83% в группе диазепамов. Переносимость препарата была оценена как очень хорошая у 44–100% пациентов в группе тизанидина, у 38–90% в группе баклофена и 20–54% в группе диазепамов. При этом в группе тизанидина пациенты не ощущали нарастания мышечной слабости в отличие от пациентов, принимавших баклофен. Все препараты вызывали сонливость [19]. По совокупности показателей эффективности и переносимости тизанидин продемонстрировал выраженные преимущества в лечении постинсультной спастичности по сравнению с другими пероральными миорелаксантами [16, 19, 20]. Исследования, в которых сравнивалось лечебное воздействие тизанидина и ботулотоксина при постинсультной спастичности в верхней конечности, показали, что оба препарата являются эффективными. При этом для достижения оптимальных результатов необходимо точно соблюдать дозировку и определять места инъекций ботулотоксина [18]. В другом исследовании изучалось совместное применение ботулотоксина с пероральными антиспастическими препаратами в группе детей с детским церебральным параличом. Установлено, что комбинация ботулотоксина с тизанидином является более эффективной, чем комбинация ботулотоксина и баклофена [21]. При приеме внутрь тизанидин быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается через один-два часа. Оптимальный терапевтический эффект, как правило, развивается при назначении препарата в суточной дозе 12–24 мг, разделенной на три приема; диапазон эффективных доз составляет 2–36 мг [22]. Максимальная суточная доза составляет 36 мг. Увеличение и снижение дозировки следует проводить постепенно. Метаболизируется ти-



занидин в печени преимущественно изоферментом CYP1A2. Следует помнить: такие препараты, как ципрофлоксацин и флувоксамин, ингибируют данный фермент, в результате чего может значительно усиливаться гипотензивное действие тизанидина. Особую осторожность следует проявлять при сочетании препарата с антигипертензивными средствами. Резкое прекращение приема тизанидина может приводить к развитию синдрома отмены, особенно при длительном лечении совместно с антигипертензивными препаратами.

Чаще всего на фоне приема тизанидина наблюдаются такие побочные эффекты, как сонливость, головокружение, снижение артериального давления. Возможно также появление общей слабости, сухости во рту, нарушение сна, галлюцинации [8, 17]. Следует отметить, что все побочные эффекты являются дозозависимыми и могут быть минимизированы при правильном титровании дозы. При их появлении следует снизить дозировку до предыдущего уровня на несколько дней, после чего возобновить наращивание дозы [8]. Как правило, при плохой переносимости побочных эффектов появляются уже при минимальных дозировках препарата [8, 22].

В настоящее время тизанидин доступен также в дозировке 6 мг в форме капсул с модифицированным высвобождением (Сирдалуд® МР). Для большинства пациентов оптимальной является доза 12 мг/сут, в редких случаях – 24 мг/сут [22]. Лечение начинают с одной капсулы в сутки, при необходимости дозу увеличивают с частотой раз в семь дней. Следует отметить, что Сирдалуд® МР показал высокую эффективность в отношении центральной сенситизации при развитии постинсультного болевого синдрома в области плеча [11].

Другие миорелаксанты

Еще одним препаратом первой линии для лечения постинсультной спастичности является баклофен – агонист рецепторов В-типа ГАМК, расположенных в зоне окончаний первичных сенсорных афферентов спинного мозга. Усиливая поляри-

зацию мембран интернейронов, баклофен препятствует току кальция в пресинаптические терминалы и высвобождению эндогенных транмиттеров, за счет чего происходит ингибирование моно- и полисинаптических рефлексов спинного мозга [13].

Максимальная дозировка составляет 120 мг/сут, изменение дозы в большую или меньшую сторону следует проводить раз в неделю и не более чем на 15 мг. Побочные эффекты баклофена также являются дозозависимыми: чаще всего отмечаются общая слабость, сонливость. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что ГАМКергические препараты могут снижать пластичность мозга в раннем восстановительном периоде после инсульта, в связи с чем нежелательно назначать их в указанное время. Препарат также не рекомендован пожилым пациентам из-за развития выраженной сонливости [13].

Следует обратить внимание на возможность интратекального введения баклофена с помощью помпы. Это высокоэффективный метод лечения при выраженной спастичности, в том числе у пациентов, перенесших инсульт, который значительно снижает частоту побочных эффектов. Однако данный метод используется относительно редко, что связано с высокой стоимостью оборудования [13].

В нашей стране широко применяется толперизон – миорелаксант центрального действия, близкий по структуре к лидокаину. Препарат стабилизирует мембраны нервных клеток. Применение толперизона показало высокую эффективность и безопасность в отношении снижения мышечного тонуса при спастичности в нескольких контролируемых исследованиях [23, 24].

В России проведено сравнительное исследование эффективности различных миорелаксантов у пациентов с постинсультной спастичностью, по результатам которого было показано уменьшение степени спастичности и улучшение бытовой адаптации у пациентов, принимавших толперизон и тизанидин. При этом толперизон назначался в дозе до 900 мг/сут.

В ходе исследования существенных побочных эффектов при приеме толперизона выявлено не было [23]. Однако крупных международных исследований в отношении данного препарата при постинсультной спастичности не проводилось. Лечение толперизоном целесообразно начинать с суточной дозы 300 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 900 мг.

Другими пероральными лекарственными препаратами, применяемыми для снижения мышечного тонуса при спастичности, являются бензодиазепины, габапентин и дантролен (в России не зарегистрирован). Однако данных об их эффективности при постинсультной спастичности получено не было [13].

В литературе обсуждается возможность комбинации различных миорелаксантов с целью достижения максимального эффекта. Доказательной базы для рекомендации каких-либо сочетаний препаратов на сегодняшний день нет, при этом повышается вероятность суммации побочных эффектов, в связи с чем попытки комбинировать пероральные миорелаксанты представляются нерациональными [13].

Заключение

Вне зависимости от степени выраженности постинсультной спастичности следует помнить, что спастичность значительно нарастает при наличии болевых синдромов, пролежней, констипации, инфекции мочевыводящих путей. Лечение указанных состояний, а также обеспечение комфортной обстановки являются необходимыми условиями коррекции спастичности и улучшения качества жизни пациента. Фармакологическое лечение должно подбираться индивидуально и проводиться длительно. Дозу выбранного препарата следует наращивать постепенно до достижения клинического эффекта. В отсутствие значимого эффекта от пероральных медикаментозных средств необходимо рассмотреть вопрос о комбинации фармакотерапии и хирургических методов лечения постинсультной спастичности. *

Неврология



Литература

1. Francisco G.E., McGuire J.R. Poststroke spasticity management // *Stroke*. 2012. Vol. 43. № 1. P. 3132–3136.
2. Yazdchi M., Ghasemi Z., Moshayedi H. et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity // *Iran. J. Neurol*. 2013. Vol. 12. № 2. P. 47–50.
3. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Спастичность как проблема двигательной реабилитации: роль миорелаксантов // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2014. № 1. 56–59.
4. Sommerfeld D.K., Eek E.U., Svensson A.K. et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations // *Stroke*. 2004. Vol. 35. № 1. P. 134–139.
5. Blicher J.U., Jakobsen J., Andersen G. et al. Cortical excitability in chronic stroke and modulation by training: a TMS study // *Neurorehabil. Neural Repair*. 2009. Vol. 23. № 5. P. 486–493.
6. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes // *Muscle Nerve*. 2005. Vol. 31. № 5. P. 535–551.
7. Lotze M., Markert J., Sauseng P. et al. The role of multiple contralateral motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion // *J. Neurosci*. 2006. Vol. 26. № 22. P. 6096–6102.
8. Emre M., Leslie G.C., Muir C. et al. Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (Sirdalud) // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994. Vol. 57. № 11. P. 1355–1359.
9. Катушкина Э.А., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н. и др. Постинсультная спастичность: нейрофизиологические характеристики состояния верхнего и нижнего мотонейронов // *Неврологический журнал*. 2011. Т. 16. № 4. С. 11–18.
10. Зиновьева О.Е., Катушкина Э.А., Яхно Н.Н. и др. Изменения скелетных мышц при постинсультной спастичности // *Неврологический журнал*. 2011. Т. 16. № 4. С. 19–26.
11. Ситнова М.А., Есин О.Р., Есин Р.Г. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения // *Практическая медицина*. 2014. № 2. С. 48–51.
12. Антипова Л.Н. Постинсультная спастичность: аспекты выбора терапии // *НейроNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия*. 2012. № 3. С. 27–30.
13. Simon O., Yelnik A.P. Managing spasticity with drugs // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med*. 2010. Vol. 46. № 3. P. 401–410.
14. Королев А.А. Выбор фармакологической терапии при спастическом мышечном гипертонусе // *Лечащий врач*. 2013. № 2. С. 82–87.
15. Ono H., Fukushima C., Fukuda H. Effect of the centrally acting muscle relaxant tizanidine on spinal reflexes: involvement of descending noradrenergic systems // *Jpn. J. Pharmacol*. 1993. Vol. 62. № 4. P. 357–362.
16. 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.
17. Maupas E., Marque P., Roques C.F. et al. Modulation of the transmission in group II heteronymous pathways by tizanidine in spastic hemiplegic patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004. Vol. 75. № 1. P. 130–135.
18. Yazdchi M., Ghasemi Z., Moshayedi H. et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity // *Iran. J. Neurol*. 2013. Vol. 12. № 2. P. 47–50.
19. Wagstaff A.J., Bryson H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders // *Drugs*. 1997. Vol. 53. № 3. P. 435–452.
20. Rekan T. Clinical assessment and management of spasticity: a review // *Acta Neurol. Scand. Suppl*. 2010. Vol. 190. P. 62–66.
21. Dai A.I., Wasay M., Awan S. Botulinum toxin type A with oral baclofen versus oral tizanidine: a nonrandomized pilot comparison in patients with cerebral palsy and spastic equinus foot deformity // *J. Child. Neurol*. 2008. Vol. 23. № 12. P. 1464–1466.
22. Данилов А.Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуд) в клинической практике. Обзор литературы // *Русский медицинский журнал*. 2009. Т. 17. № 20. С. 1370–1375.
23. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Васильева И.В. Сравнительная характеристика эффективности разных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012. № 2. С. 29–35.
24. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность // *Лечащий врач*. 2008. № 5. С. 34–38.

Opportunities for Using Tizanidine (Sirdalud®) in Patients with Post-Stroke Spasticity

E.A. Katushkina, O.Ye. Zinovyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elina Anatolyevna Katushkina, elina_katushkina@rambler.ru

Post-stroke spasticity substantially limits motor capabilities of patients, hinders patient care, and contributes to development of pain syndromes. A modern view of pathophysiology of post-stroke spasticity and therapeutic approaches are presented. A mode of action and opportunities for using tizanidine (Sirdalud®) for correction of elevated muscle tone in post-stroke patients are discussed and compared with other muscle relaxants.

Key words: post-stroke spasticity, tizanidine, tolperizone, baclofen

Входит в перечень ЖНВЛП*

Сирдалуд® (Тизанидин)

Миорелаксант центрального действия с анальгезирующим эффектом⁶

DR. REDDY'S



- ✓ **Болезненный мышечный спазм**
- ✓ **Спастичность при неврологических заболеваниях**



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 миопатии, 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, цисаприд, амтриптилин, 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 превышает потенциальный риск для плода. При развитии головокружения или снижения АД на фоне терапии тизанидином следует воздержаться от управления автомобилем или работы с механизмами. Сирдалуд®: Не рекомендуется применять совместно с препаратами, удлиняющими интервал QT, антиперистальтическими средствами, включая диуретики; седативными препаратами; снотворными и антигистаминными препаратами, рифамицином, 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, расстройства сна, галлюцинации, снижение артериального давления, брадикардия, гепатит и печеночная недостаточность. Побочные реакции, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде: галлюцинации, спутанность сознания, головокружение, обморочко, затуманивание зрения, гепатит, печеночная недостаточность, астенция. 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 6 мг 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 САТЛИК ГИДА ВЕ ТАРИМ ЮРЮНДЕРИ САНАЙИ ВЕ ТИКАРЕТ А.С., ТУРЦИЯ
 Сирдалуд® МР: НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМАСЬЮТИКА С.А. ИСПАНИЯ

* НВЛП – нестероидные противовоспалительные препараты.
 1 Данилов А.Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуда) в клинической практике. Обзор литературы // ПМЖ, том 17 №19, 2009, с.1-7.
 2 Wagstaff A.J., Bryson H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. Drugs 1997; 53 (3): 435–452.
 3 Левин Я.И., Кудрякова А.М. Боли в спине // ПМЖ, т. 17, №7, 2009, с. 436–438.
 4 Бадюкин В.В. Значение миорелаксантов в купировании болевого синдрома и мышечного гипертонуса при ревматических заболеваниях // ПМЖ, т. 17, №4, 2009, с. 190–195.
 5 Emre M. The gastroprotective effects of tizanidine: an overview // Current Therapeutic Research 1998; 59 (1): 2–12.
 6 Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сирдалуд®.
 7 Berry H., Hutchinson D.R. Применение тизанидина и ибупрофена при острой боли в спине: Результаты двойного слепого многоцентрового исследования (Великобритания) // J Intern Med 1988; 16: 83–91.
 8 Sirdalud Ternelin Asia Pacific Study Group Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms // Current Therapeutic Research 1998; 59 (1): 13–22.
 9 Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. № 2199-р.

DR. REDDY'S

Полную информацию о препарате Сирдалуд Вы можете получить в **ООО «Др. Редди's Лабораторис»** 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1; тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

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

277489/SIR/AA/09.2014/20000

Реклама

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ



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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

О.Д. Остроумова^{1,2}, В.М. Фомина¹

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

В статье обсуждаются вопросы профилактики повторного ишемического инсульта у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку на фоне неклапанной фибрилляции предсердий. Рассмотрены преимущества антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ишемического инсульта при фибрилляции предсердий – антагониста витамина К варфарина и новых пероральных антикоагулянтов (ингибиторов Ха-фактора свертывания крови ривароксабана и апиксабана, прямого ингибитора тромбина дабигатрана). Изложены результаты субанализа исследования ROCKET AF, в котором ривароксабан (Ксарелто®) продемонстрировал эффективность и безопасность по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Представлены результаты исследования X-VeRT, свидетельствующие об эффективности и безопасности однократного режима приема ривароксабана (Ксарелто®) для предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сравнении с подобранной дозой антагониста витамина К при плановой кардиоверсии. Подчеркивается, что ривароксабан имеет самую масштабную программу клинических исследований, как законченных, так и продолжающихся в настоящее время.

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

П риблизительно каждый четвертый инсульт является повторным событием [1]. За последние годы в Российской Федерации достигнуты серьезные успехи в снижении смертности от инсульта, следовательно, увеличилось количество выживших больных, нуждающихся во вторичной профилактике сосудистых событий. Под вторичной профилактикой

понимают профилактику повторного инсульта, если у пациента уже был инсульт (ишемический или геморрагический), или профилактику первого инсульта после транзиторной ишемической атаки (ТИА).

У пациентов, выживших после ТИА или инсульта, риск возникновения ишемического инсульта после перенесенной ТИА в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же пола и возраста без ТИА [1]. Причем у больных после ТИА риск ишемического инсульта выше в течение первых нескольких недель и месяцев: более 20% инсультов после ТИА происходят в течение первого месяца, а почти половина – случаются в первый год [1]. Вероятность развития инсульта выше и при повторных ТИА [1]. У перенесших инсульт значительно (в 9 раз!) увеличивается риск развития повторного инсульта по сравнению с показателями в общей популяции лиц того же возраста и пола [2]. Кроме того, у пациентов с инсультом в два-три раза повышен риск инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и внезапной смерти [3]. В этой связи такие пациенты нуждаются в профилактике не только церебральных, но и кардиальных осложнений.



Одним из предикторов как первого, так и повторного инсульта является фибрилляция предсердий [1]. В целом кардиогенная эмболия сосудов головного мозга ответственна приблизительно за 20% ишемических инсультов [4]. Примерно в половине случаев в анамнезе имеется неклапанная фибрилляция предсердий, в четверти случаев – поражение клапанов сердца и почти в трети случаев – пристеночный тромб в левом желудочке [4]. Среди всех пациентов с фибрилляцией предсердий относительный риск инсульта наибольший (в 2,5 раза) у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе [2].

В настоящее время бесспорным является тот факт, что пациенты с ишемическим инсультом или ТИА, имеющие пароксизмальную или постоянную форму фибрилляции предсердий, нуждаются в антикоагулянтной терапии (класс I, уровень доказательности A) [1]. В 2007 г. был проведен и опубликован специальный метаанализ 29 исследований с участием 28 044 пациентов, посвященный эффективности антагонистов витамина К и антитромбоцитарных препаратов (преимущественно ацетилсалициловой кислоты) в сравнении с плацебо в первичной и вторичной профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (табл. 1) [5]. Риск повторного инсульта снижался значительно больше на фоне лечения антагонистами витамина К по сравнению как с плацебо, так и с ацетилсалициловой кислотой (абсолютное снижение риска 8,4 и 7,0% соответственно). Обращает на себя внимание тот факт, что эффективность антикоагулянтной терапии значительно выше во вторичной профилактике по сравнению с первичной профилактикой. В этой связи всем пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, имеющим пароксизмальную или постоянную форму фибрилляции предсердий, рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии с использованием анта-

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

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

гониста витамина К (целевое международное нормализованное отношение (МНО) 2,5; диапазон 2,0–3,0) (класс I; уровень доказательности A) [1].

Таким образом, варфарин с подбором дозы очень эффективен в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий: риск инсульта снижается на 64% по данным метаанализа клинических исследований [5]. Однако антагонисты витамина К, такие как варфарин, имеют значительные ограничения по применению. Прежде всего варфарин характеризуется очень узким терапевтическим диапазоном, в пределах которого антикоагулянтный эффект обеспечивает достаточную защиту от инсульта при низком риске геморрагических осложнений [6]. Для контроля антикоагулянтной активности антагонистов витамина К используют МНО, которое позволяет произвести стандартизованную оценку тенденции к образованию тромбов в образце крови. При МНО менее 2,0 резко возрастает риск ишемического инсульта, что свидетельствует о недостаточной антикоагуляции [6]. При МНО выше 3,0 увеличивается вероятность развития опасного геморрагического осложнения – внутрисерпного кровоизлияния, то есть речь идет об избыточной антикоагуляции [6]. Таким образом, главной задачей при терапии антагонистами витамина К является достижение и затем поддержание МНО на уровне от 2,0 до 3,0 [7]. Однако на практике дости-

жение и поддержание МНО в целевом диапазоне часто вызывает затруднения, так как антагонисты витамина К характеризуются медленным развитием и окончанием эффекта и подвержены многочисленным взаимодействиям с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (существует около 200 (!) препаратов, которые увеличивают или уменьшают активность варфарина) [8]. Следовательно, на фоне применения варфарина необходим постоянный и регулярный мониторинг антикоагулянтного эффекта и частая коррекция дозы, что резко снижает приверженность лечению. Неудивительно, что в связи с данными ограничениями, согласно специально проведенным анализам, до 50% пациентов, которым может и должно проводиться лечение, не получают антикоагулянтную терапию [9].

Результаты субанализа исследования ROCKET AF доказывают, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, использование ривароксабана не уступает по эффективности и безопасности варфарину, что открывает возможности широкого использования ривароксабана для профилактики повторного инсульта



Таблица 2. Исследование ROCKET AF: демографические данные включенных пациентов в сравнении с другими исследованиями

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

¹ Сахарный диабет и возраст 65–75 лет.

² Сахарный диабет и возраст ≥ 65 лет.

Вышесказанное обусловило необходимость поиска других вариантов лечения, соответствующих варфарину по эффективности, но вызывающих меньшие затруднения при применении в клинической практике. В настоящее время в России доступны три новых оральных антикоагулянта (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), которые имеют отличные от варфарина механизмы действия и свойства и оказывают более быстрый и сильный эффект [10]. Они не требуют регулярного мониторинга коагуляции, слабее

взаимодействуют с пищей и другими лекарствами. Все они по меньшей мере не уступали варфарину в профилактике инсульта и системной эмболии (первичная конечная точка в сравнительных исследованиях) [10–13]. Лечение всеми новыми антикоагулянтами сопровождалось выраженным снижением частоты внутрисердечного кровоизлияния по сравнению с варфарином [10–13]. Основные данные по применению дабигатрана получены в исследовании RE-LY [11]. В рандомизированном двойном слепом иссле-

довании ARISTOTLE с участием 18 201 пациента с фибрилляцией предсердий были сопоставлены апиксабан и варфарин [12]. В рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET AF (14 269 пациентов с фибрилляцией предсердий) проведено сравнение ривароксабана с варфарином [13]. Критериями включения в данное исследование было наличие неклапанной фибрилляции предсердий и инсульт, или преходящее нарушение мозгового кровообращения, или системная эмболия в анамнезе, или наличие по крайней мере двух факторов риска: сердечной недостаточности, возраста старше 75 лет, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Пациенты получали ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день (15 мг/сут при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин (целевое МНО 2–3). Основной целью данного исследования было установить не меньшую эффективность ривароксабана по сравнению с варфарином, что и было сделано (частота инсульта и системной эмболии – 1,7 против 2,2% в год, $p < 0,001$, популяция on treatment). Достигнуто также статистически значимое снижение риска внутричерепных и смертельных кровотечений в группе ривароксабана на 33% ($p = 0,02$) и 50% ($p = 0,003$) соответственно [13]. Во всех этих ключевых исследованиях оценивалась эффективность и безопасность трех новых оральных антикоагулянтов как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. При всей схожести включенного в исследования контингента больных есть ряд важных отличий, имеющих значение для клинической практики. В частности, в исследовании по ривароксабану приняли участие более тяжелые больные с сочетанной кардиальной патологией (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия) и в два-три раза больше больных сахарным диабетом (табл. 2) [11–13], что в максимальной степени отражает характеристики паци-

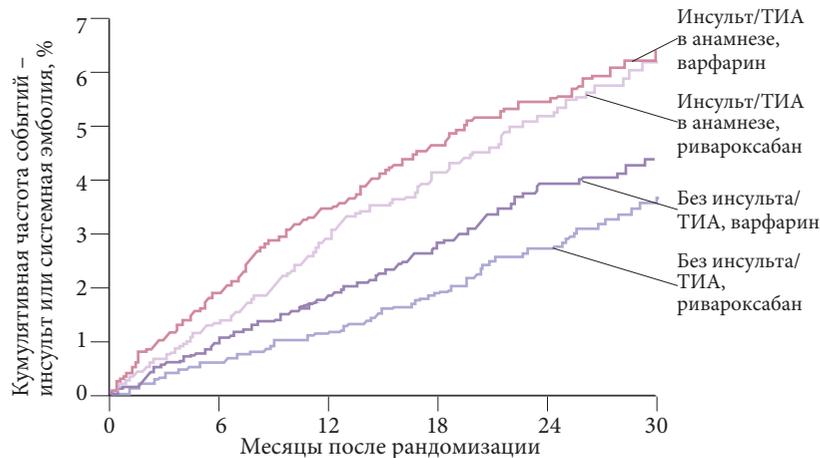


Рис. 1. Время до первичной конечной точки эффективности в исследовании ROCKET AF (кривая выживаемости Каплана – Майера)



ентов в условиях реальной клинической практики в России. В контексте обсуждаемой в статье темы профилактики повторного инсульта особый интерес представляет исследование ROCKET AF, в которое было включено самое большое количество пациентов, перенесших инсульт или ТИА [11–13].

Заслуживают внимания данные специального субанализа исследования ROCKET AF, в котором изучалась эффективность и безопасность ривароксабана (Ксарелто®) в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших и не перенесших инсульт или ТИА [14]. Среди пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, 7 468 (52%) перенесли инсульт (n = 4 907; 66%) или ТИА (n = 2 561; 34%). Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, имели в среднем 4 балла по шкале риска инсульта при фибрилляции предсердий CHADS₂, пациенты без инсульта и ТИА – 3 балла по шкале CHADS₂.

Результаты субанализа свидетельствуют о том, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, отмечается достоверно более высокая частота основных событий (инсульт, системная эмболия), чем у больных, которые до включения в исследование не имели в анамнезе инсульт или ТИА (рис. 1, 2, 3). Ривароксабан продемонстрировал сходную эффективность у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 2, 3). У больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина, при этом отмечалась тенденция к более высокой эффективности ривароксабана. Частота летальных исходов – смерти от сосудистого и несосудистого заболевания у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, имела тенденцию

	Ривароксабан Событий/год (n*)	Варфарин Событий/ год (n*)	◆ Без инсульта или ТИА ◆ С инсультом или ТИА	ОР (95% ДИ)	р
Инсульт или системный эмболизм	1,44 (90) 2,79 (179)	1,88 (119) 2,96 (187)		0,77 (0,58–1,01) 0,94 (0,77–1,16)	0,23
Любой инсульт	1,31 (82) 2,66 (171)	1,72 (109) 2,71 (172)		0,76 (0,57–1,01) 0,98 (0,79–1,21)	0,16
Геморрагический инсульт	0,17 (11) 0,34 (22)	0,42 (27) 0,46 (30)		0,41 (0,20–0,83) 0,73 (0,42–1,26)	0,21
Ишемический или неуточненный инсульт	1,13 (71) 2,34 (151)	1,29 (82) 2,27 (144)		0,88 (0,64–1,21) 1,03 (0,82–1,30)	0,41
Неинвалидизирующий инсульт (МШР* 0–2)	0,67 (42) 1,13 (73)	0,61 (39) 1,05 (67)		1,09 (0,71–1,69) 1,08 (0,77–1,50)	0,97
Инвалидизирующий или фатальный инсульт (МШР 3–5)	0,59 (37) 1,41 (92)	1,00 (64) 1,53 (98)		0,58 (0,39–0,88) 0,93 (0,70–1,23)	0,07
Инвалидизирующий инсульт (МШР 3–5)	0,25 (16) 0,71 (46)	0,39 (25) 0,79 (51)		0,65 (0,35–1,21) 0,89 (0,60–1,33)	0,40

* Частота событий на 100 пациенто-лет.

** Модифицированная шкала Рэнкина.

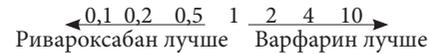


Рис. 2. Частота инсульта в зависимости от его типа на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

	Ривароксабан Событий/год (n*)	Варфарин Событий/ год (n*)	◆ Без инсульта или ТИА ◆ С инсультом или ТИА	ОР (95% ДИ)	р
Фатальный инсульт (МШР 6)	0,33 (21) 0,70 (46)	0,61 (39) 0,73 (47)		0,54 (0,32–0,93) 0,97 (0,64–1,450)	0,9
Системная эмболия вне ЦНС	0,14 (9) 0,17 (11)	0,16 (10) 0,26 (17)		0,91 (0,37–2,24) 0,64 (0,30–1,36)	0,56
Инфаркт миокарда	1,04 (65) 1,00 (65)	1,34 (85) 0,89 (57)		0,77 (0,56–1,07) 1,13 (0,79–1,61)	0,12
Смерть от любых причин	4,65 (294) 4,40 (288)	5,28 (338) 4,54 (294)		0,88 (0,75–1,03) 0,97 (0,82–1,14)	0,41
Сосудистая смерть	2,89 (183) 2,93 (192)	3,23 (207) 3,00 (194)		0,89 (0,73–1,09) 0,98 (0,80–1,19)	0,53
Несосудистая смерть	1,28 (81) 1,02 (67)	1,37 (88) 1,07 (69)		0,93 (0,69–1,26) 0,96 (0,68–1,34)	0,91

* Частота событий на 100 пациенто-лет.

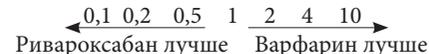


Рис. 3. Частота сердечно-сосудистых событий и смертность на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

к снижению при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 2, 3).

Частота инфаркта миокарда у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, не отличалась при использовании ривароксабана и варфарина [14]. На этот факт хотелось бы обратить особое внимание, поскольку, как уже было сказано, у пациентов, перенесших инсульт, в два-три раза повышен риск инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии

и внезапной кардиальной смерти [3]. Частота смертельных кровотечений, а также внутричерепных кровотечений была меньше у больных, перенесших инсульт или ТИА, при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 4) [14]. Результаты субанализа исследования ROCKET AF доказывают, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, использование ривароксабана не уступает по эффективности варфарину и имеет тенденцию к снижению кровотечений



	Ривароксабан Событий/год (n*)	Варфарин Событий/год (n*)	◆ Без инсульта или ТИА ОР ◆ С инсультом или ТИА	ОР (95% ДИ)	р
Основная конечная точка безопасности	16,69 (785)	15,19 (743)		1,10 (0,99–1,21)	0,08
Большие кровотечения	4,10 (217)	3,69 (203)		1,11 (0,92–1,34)	0,36
Смертельные кровотечения	0,22 (12)	0,48 (27)		0,46 (0,23–0,90)	0,74
Внутричерепные кровоизлияния	0,39 (21)	0,68 (38)		0,57 (0,34–0,97)	0,47
Внутричерепные кровоизлияния	0,59 (34)	0,80 (46)		0,74 (0,47–1,15)	
Внемозговые кровоизлияния	0,24 (13)	0,52 (29)		0,46 (0,24–0,89)	0,16
Небольшые клинически значимые кровотечения	0,45 (26)	0,54 (31)		0,84 (0,50–1,41)	
Небольшые клинически значимые кровотечения	0,18 (10)	0,30 (17)		0,61 (0,28–1,32)	0,73
Небольшые клинически значимые кровотечения	0,17 (10)	0,35 (20)		0,50 (0,23–1,07)	
Небольшые клинически значимые кровотечения	12,93 (62)	11,78 (585)		1,10 (0,98–1,23)	0,20
Небольшые клинически значимые кровотечения	10,78 (565)	10,98 (566)		0,99 (0,88–1,11)	

* Частота событий на 100 пациенто-лет.

← 0,1 0,2 0,5 1 2 4 10 →
Ривароксабан лучше Варфарин лучше

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

с неблагоприятными последствиями (внутричерепных и смертельных), что открывает возможности широкого использования ривароксабана для профилактики повторного инсульта.

Значительным преимуществом ривароксабана является прием препарата один раз в день, что повышает приверженность пациентов лечению. Это безусловно важно для всех пациентов (с наличием и отсутствием в анамнезе перенесенного инсульта или ТИА). Два других новых пероральных антикоагулянта имеют режим дозирования два раза в день (утро, вечер). По данным регистра лечения пациентов с фибрилляцией предсердий в Дрездене (Германия), применение ривароксабана сопровождается более высокой приверженностью лечению

по сравнению с приемом других новых пероральных антикоагулянтов и варфарина [15]. Режим приема препарата один раз в день особенно важен для пациентов, перенесших инсульт: почти у половины из них (46%) имеются когнитивные нарушения, в том числе нарушения памяти, что увеличивает вероятность ситуаций, когда пациенты забывают принять препарат [16]. Приверженность лечению у пациентов с инсультом в анамнезе снижается и за счет постинсультной депрессии, она выявляется примерно у каждого третьего (35%) [16].

Выбор дозы ривароксабана 20 мг один раз в день основан на результатах исследований II фазы для программы лечения тромбоза глубоких вен. Исследования подбора доз EINSTEIN DVT [17] и ODIXa DVT [18] продемонстрировали, что эффективность ривароксабана не возростала с ростом суточной дозы (20, 40, 60 мг в ODIXa DVT; 20, 30, 40 мг в EINSTEIN DVT), а число массивных кровотечений было одинаковым независимо от суточной дозы и сравнимо с таковым при использовании стандартной терапии. Эти данные явились основанием для выбора 20 мг в качестве суточной дозы (как наименьшей из исследованных эффективных доз). Клинико-фармакологические исследования I–II фаз также показали, что ривароксабан ингибирует

синтез тромбина (и таким образом предупреждает активацию свертывания крови) до 24 часов после приема [19]. Все эти данные и явились основанием для выбора режима приема одна таблетка один раз в день.

Учитывая хорошие результаты субанализа исследования ROCKET AF по эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших инсульт или ТИА, в настоящее время запланировано исследование NAVIGATE ESUS. Это исследование III фазы по профилактике повторного инсульта у пациентов с недавно перенесенным инсультом неизвестной этиологии. В ходе исследования будут сравниваться эффективность и безопасность 15 мг ривароксабана и 100 мг ацетилсалициловой кислоты [20]. Это первое специально спланированное исследование по применению нового перорального антикоагулянта – ривароксабана для профилактики повторного инсульта.

Как известно, существует несколько форм фибрилляции предсердий – постоянная и пароксизмальная, перманентная [1, 21, 22]. Кардиолог может принять решение о восстановлении синусового ритма путем кардиоверсии. Кардиоверсия – это стратегия контроля ритма, которая в случае успешного проведения предполагает восстановление нормального синусового ритма. Существует два типа кардиоверсии: фармакологическая (предпочтительнее у пациентов с недавно возникшей фибрилляцией предсердий длительностью менее 48 часов) и электрическая (предпочтительнее при более длительной фибрилляции предсердий) [21].

Как электрическая, так и медикаментозная кардиоверсия у больных с фибрилляцией предсердий сопровождается увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений прежде всего ишемического инсульта [22]. Для профилактики тромбоэмболий до и после восстановления

Однократный пероральный режим приема ривароксабана может быть эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий. Применение ривароксабана позволяет проводить плановую кардиоверсию у больных с фибрилляцией предсердий в более короткие сроки



синусового ритма применяют антагонисты витамина К, а в неотложных ситуациях – стандартный или низкомолекулярный гепарин. Результаты ранее завершенных крупных клинических исследований свидетельствуют о том, что пероральные прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) и тромбина (дабигатран) могут служить альтернативой варфарину у больных с фибрилляцией предсердий, у которых планируется восстановление синусового ритма. Важно отметить, что полученные в этих исследованиях данные не имеют достаточной статистической значимости.

В начале сентября 2014 г. на Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты исследования X-VeRT – первого проспективного исследования применения новых пероральных антикоагулянтов. Целью этого исследования было определение эффективности и безопасности однократного режима приема ривароксабана (Ксарелто®) для предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сравнении с подобранной дозой антагониста витамина К при плановой кар-

диоверсии [23]. Под сердечно-сосудистыми событиями понимали комбинацию инсульта и ТИА, системного эмболизма вне центральной нервной системы, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [23].

Ривароксабан назначали в дозе 20 мг один раз в день, первая доза должна быть принята как минимум за четыре часа до кардиоверсии. Пациентам с умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) ривароксабан назначали в дозе 15 мг один раз в день. Доза антагониста витамина К подбиралась с целевым значением МНО 2,5 (2,0–3,0), выполняли еженедельный мониторинг в течение периода исследования для обеспечения целевых значений МНО (три последовательных еженедельных измерения МНО > 2,0 до кардиоверсии). Антикоагуляция перед кардиоверсией считалась достаточной, если при приеме антагонистов витамина К терапевтические значения МНО (2–3) отмечались в течение как минимум трех недель, а при приеме ривароксабана был достигнут комплаенс 80% в течение как минимум трех недель перед кардиоверсией. Всего было рандомизировано 1504 пациента в 141 центре

в 16 странах. Анализ полученных результатов выявил низкое и сопоставимое количество случаев первичной конечной точки эффективности (в том числе инсультов и ТИА) в обеих группах, а также сопоставимое количество массивных кровотечений [23]. При этом время до кардиоверсии было сравнимым (ранняя стратегия) или значительно короче (отсроченная стратегия) при использовании ривароксабана по сравнению с антагонистами витамина К [23].

Таким образом, X-VeRT – это первое завершенное проспективное рандомизированное исследование применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий при плановой кардиоверсии. Его результаты однозначно свидетельствуют о том, что однократный пероральный режим приема ривароксабана может быть эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К у данного контингента больных. Применение ривароксабана позволяет проводить плановую кардиоверсию у больных с фибрилляцией предсердий в более короткие сроки [23].

В целом ривароксабан (Ксарелто®) имеет масштабную программу

Таблица 3. Новые пероральные антикоагулянты: результаты оценки основной цели из клинических исследований III фазы*

Изучаемая популяция	Исследования ривароксабана	Исследования дабигатрана	Исследования апиксабана
Профилактика венозных тромбозов, ортопедические операции	RECORD 1 RECORD 2 RECORD 3 RECORD 4	RE-NOVATE RE-NOVATE II RE-MODEL RE-MOBILIZE	ADVANCE I ADVANCE II ADVANCE III
Профилактика венозных тромбозов, соматические заболевания	MAGELLAN ¹	Не изучалось ²	ADOPT ¹
Профилактика инсультов, фибрилляция предсердий	ROCKET AF	RE-LY	ARISTOTLE AVERROES
Вторичная профилактика, острый коронарный синдром	ATLAS II ¹	Не изучалось ²	APPRAISE II ¹
Терапия венозных тромбозов	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE EINSTEIN-EXT	RE-COVER RE-COVER II RE-MEDY RE-SONATE	AMPLIFY AMPLIFY-EXT

* В исследованиях дабигатрана (RE-MOBILIZE) и апиксабана (ADOPT, ADVANCE I и APPRAISE II) цель не достигнута.

¹ Значимо большее количество кровотечений, чем при применении препарата сравнения.

² Исследование продолжается или параметр не изучался в исследованиях III фазы.



Таблица 4. Ривароксабан: программа идущих исследований

Показание	Фаза III/IIIa	Режим использования
Применение у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым запланирована катетерная абляция	VENTURE-AF (n = 250)	Ривароксабан 20 мг один раз в сутки Антагонист витамина К (МНО 2–3)
Применение у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий или с трепетанием предсердий и тромбом в левом предсердии/ушке левого предсердия	X-TRA (n = 60)	Ривароксабан 20 мг один раз в сутки
Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий после плановой установки стента	PIONEER AF-PCI (n = 2100)	Ривароксабан 15 мг однократно и ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел 75 мг) Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки, ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел 75 мг) и ацетилсалициловая кислота 75–100 мг Антагонист витамина К, ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел 75 мг) и ацетилсалициловая кислота 75–100 мг
Вторичная профилактика у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеваниями периферических артерий	COMPASS (n = 20000)	Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + ацетилсалициловая кислота 100 мг Ривароксабан 5 мг два раза в сутки Ацетилсалициловая кислота 100 мг один раз в сутки
Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, госпитализированные с декомпенсацией	COMMANDER-HF (n = 5000)	Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + одинарная или двойная антиагрегантная терапия Плацебо + одинарная или двойная антиагрегантная терапия
Пациенты после перенесенного симптоматического тромбоза глубоких вен и/или тромбоза легочной артерии, получавшие антикоагулянтную терапию в течение 6–12 месяцев	EINSTEIN CHOICE (n = 2 850)	Ривароксабан 20 мг один раз в сутки Ривароксабан 10 мг один раз в сутки Ацетилсалициловая кислота 100 мг один раз в сутки

уже завершившихся клинических исследований, в том числе уникальных (пациенты с фибрилляцией предсердий при плановой кардиоверсии, острый коронарный синдром). Можно сказать, что в настоящее время это наиболее изученный новый пероральный антикоагулянт. Следует отметить: в отличие от других новых пероральных ан-

тикоагулянтов, во всех проведенных исследованиях ривароксабана (Ксарелто®) была достигнута первичная цель (табл. 3). Кроме того, проводится еще целый ряд исследований по применению ривароксабана (Ксарелто®) в ортопедии/травматологии, у тяжелых лежачих терапевтических пациентов, при катетерной абляции у пациентов с фибрилляцией

предсердий неклапанного генеза, в педиатрической практике, при периферическом атеросклерозе, хронической сердечной недостаточности (табл. 4). Все эти данные позволяют говорить о том, что ривароксабан (Ксарелто®) является препаратом первого выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений в клинической практике. *

Литература

1. *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.
2. *Wilterdink J.L., Easton J.D.* Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease // *Arch. Neurol.* 1992. Vol. 49. № 8. P. 857–863.
3. *Dharmoon M.S., Tai W., Boden-Albala B.* Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke // *Stroke*. 2007. Vol. 38. № 6. P. 1752–1758.
4. *Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force* // *Arch. Neurol.* 1989. Vol. 46. № 7. P. 727–743.
5. *Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.
6. *Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al.* Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 11. P. 1019–1026.
7. *Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al.* ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин); – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) вследствие увеличения риска развития кровотечений. – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 29.08.2013. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Interventions for helping patients to help prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev 2001; Issue 1. 2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883-891. 3. Novel OAC registry Dresden presented ASH2012 <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49970.html> Beyer-Westendorf, - Updated results of the prospective NOAC registry.

L.RU.GM.06.2014.0419



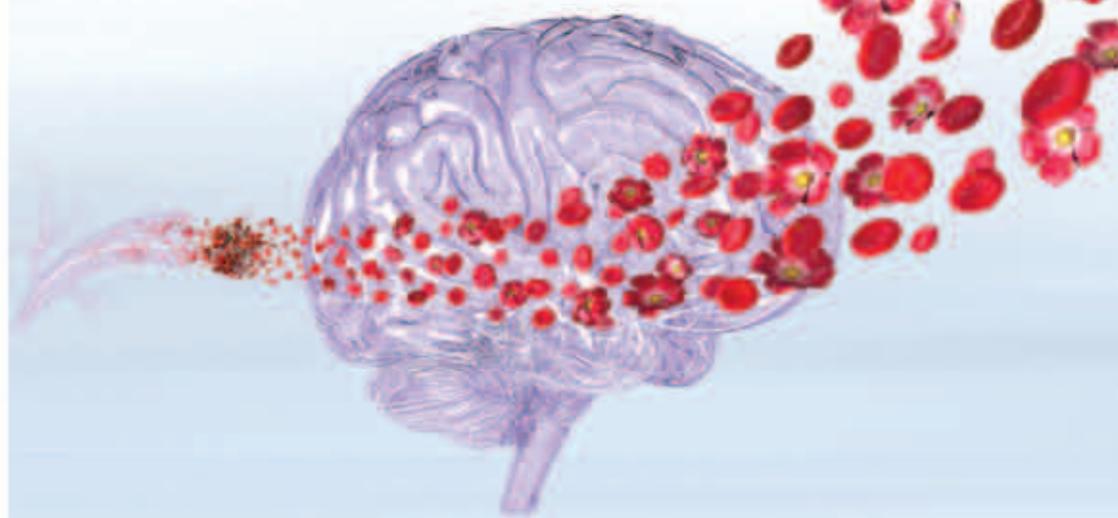
Science For A Better Life

Реклама



Подумайте о Вашем пациенте с фибрилляцией предсердий

Высокая приверженность к назначенной терапии может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое усовершенствование методов лечения¹



Одна таблетка Ксарелто® один раз в день :

- ◆ 24-часовая высокоэффективная защита от инсульта и системной тромбоэмболии²
- ◆ низкий риск внутрисерепных и фатальных кровотечений в сравнении с варфарином²
- ◆ высокая приверженность к терапии благодаря однократному приему³

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.
www.bayerpharma.ru





- Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. 2006. Vol. 114. № 7. P. 257–354.
8. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 622–627.
 9. Rowan S.B., Bailey D.N., Bublitz C.E. et al. Trends in anticoagulation for atrial fibrillation in the U.S.: an analysis of the national ambulatory medical care survey database // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. № 14. P. 1561–1565.
 10. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.
 11. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
 12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
 13. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.
 14. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 4. P. 315–322.
 15. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Результаты исследования ROCKET AF // Медицинский совет. 2014. № 5. С. 6–11.
 16. Kelly-Hayes M., Beiser A., Kase C.S. et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2003. Vol. 12. № 3. P. 119–126.
 17. Büller H.R., Lensing A., Prins M.H. et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study // *Blood*. 2008. Vol. 112. № 6. P. 2242–2247.
 18. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor Rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) Study // *Circulation*. 2007. Vol. 116. № 2. P. 180–187.
 19. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F. et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 47. № 11. P. 1398–1407.
 20. NAVIGATE ESUS // www.phri.ca/research/stroke-cognition/navigate/esus-111.
 21. Sulke N., Sayers F., Lip G.Y. Rhythm control and cardioversion // *Heart*. 2007. Vol. 93. № 1. P. 29–34.
 22. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.
 23. Cappato R., Ezekowitz R., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* 2014. www.eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/28/eurheartj.ehu367.long.

Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Prophylaxis of Repeated Cerebral Stroke in Patients with Atrial Fibrillation

O.D. Ostroumova^{1,2}, V.M. Fomina¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

The article is dedicated to prevention of recurrent ischemic stroke in patients with stroke or transient ischemic attack on the background of non-valvular atrial fibrillation. The advantages of anticoagulation therapy for secondary prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation – a vitamin K antagonist warfarin and novel oral anticoagulants (Xa inhibitors of coagulation factor rivaroxaban and apixaban, a direct thrombin inhibitor dabigatran) are considered. The results of the substudy ROCKET AF, where rivaroxaban has demonstrated its efficacy and safety compared with warfarin in patients with atrial fibrillation, stroke or transient ischemic attack, are described. The results of the study X-VeRT, testifying to the efficacy and safety of single-mode receiving rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with non-valvular atrial fibrillation in comparison with selected dose vitamin K antagonist with a planned cardioversion, are discussed. It has been concluded that rivaroxaban is the most ambitious program of clinical trials, as completed, and continuing into the present.

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

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

8–12 декабря 2014



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

V Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

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



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

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



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

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЦВК «Экспоцентр»

При поддержке:

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

12+



V Юбилейная ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕВРОЛОГИИ и смежных специальностях

9 декабря 2014

Здание Правительства Москвы
Москва, ул. Новый Арбат, д.39/9

Научный руководитель и председатель конференции

В.И.Шмырёв, д.м.н., профессор, главный специалист по неврологии ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Научно-консультативный комитет

И.А.Завалишин, И.А.Егорова, В.Ф.Казаков Т.И.Кравченко, А.М.Мартынов, Т.Г.Маховская, А.М.Мкртумян, Б.А.Сидоренко, А.Е.Саморуков, А.А.Скоромец, И.Д.Стулин, П.С.Турзин, А.И.Федин, С.А.Чорбинская, Б.А.Цыганков

Основные темы — сосудистая неврология, заболевания периферической нервной системы, демиелинизирующие заболевания, дегенеративные заболевания, другие заболевания нервной системы, нейрореабилитация, новые технологии в диагностике, смежные медицинские специальности, экспериментальная медицина

Приглашаются неврологи, психиатры, терапевты, кардиологи, пульмонологи, гастроэнтерологи, травматологи, хирурги, эндокринологи, специалисты экспериментальной медицины, разработчики новой медицинской техники и врачи общей практики

Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

По окончании — выдается сертификат участника с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online-режиме** на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru

Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

Координатор: **МЕД**звония*+7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

2014

■ 2-3 октября, Екатеринбург II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru

■ 12-14 ноября, Москва IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

2015

■ 27-28 февраля, Рязань XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 13-14 марта, Пятигорск XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 2-3 апреля, Пермь XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 16-17 апреля, Нижний Новгород III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

■ 28-29 мая, Барнаул XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо X Национальный конгресс терапевтов

■ 14-16 октября, Москва 14th European Congress of Internal Medicine

■ 26-27 ноября, Ростов-на-Дону IV Съезд терапевтов Южного федерального округа

165
лет

со дня рождения
В.П. Образцова

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:
117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: rnmot@rnmot.ru
www.congress.rnmot.ru

Технический секретариат:
ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru



5-й Международный междисциплинарный конгресс
5th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

14-15 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2014 г.**

M O S K O V A

г-ца «Холидей Инн Сокольники»

Москва, ул. Русаковская, 24



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в 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 полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 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