

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ

А.В. Кожина<sup>1</sup>, О.С. Левин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ ГП № 2, Москва

<sup>2</sup> Кафедра неврологии РМАПО

*Рассмотрены направления фармакоterapiи периода реабилитации после инсульта: предупреждение повторного инсульта; симптоматическая терапия отдельных симптомов или синдромов, ограничивающих мобильность или возможности проведения физической реабилитации; терапия, направленная на усиление пластичности мозга и возможности восстановления нарушенных функций.*

**Ключевые слова:** инсульт, реабилитация, когнитивные нарушения, пластичность мозга.

Инсульт – одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем [1]. В России живет более миллиона лиц, перенесших инсульт, при этом ежегодно происходит более 450 тыс. новых случаев инсульта [2]. Инсульт служит не только одной из основных причин смерти (наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями), но и является одной из причин инвалидизации больных. Даже если больные выживают, то более чем у 50 % из них не происходит восстановления бытовой независимости. В силу этого именно реабилитация становится ключевым звеном борьбы с инсультом и его последствиями.

Реабилитация каждого пациента должна проводиться мультидисциплинарной командой по индивидуальной программе, направленной на восстановление или компенсацию нарушенных функций и поддержание сохраненных функций. Ее основными задачами служат поддержание мобильности, бытовой независимости и качества жизни. Она включает лечебную гимнастику, речевую и функциональную терапию.

Программы реабилитации включают физическую активность, которая способствует укреплению мышц, поддержанию мобильности, гибкости и ловкости, регулярные физические упражнения, включающие длительную ходьбу, аэробные упражнения, упражнения в изометрическом режиме, на растяжение и координацию. Регулярные занятия физическими упражнениями, как показывают экспериментальные данные, об-

ладают нейропротективным потенциалом. Фундаментальные исследования показывают, что не только фармакотерапия (Церебролизин), но и упражнение нарушенной двигательной функции способствует нейропластическим изменениям в мозге и индуцирует продукцию нейротрофических факторов (BDNF и GDNF).

Фармакотерапия периода реабилитации включает три основных направления:

- 1) предупреждение повторного инсульта;
- 2) симптоматическую терапию отдельных симптомов или синдромов, ограничивающих мобильность (например, спастичность) или возможности проведения физической реабилитации (например, аффективные или когнитивные нарушения);
- 3) терапию, направленную на усиление пластичности мозга и возможности восстановления нарушенных функций.

## ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА

Риск повторного инсульта у пациента, перенесшего транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или малый инсульт, составляет 5–7 % в год. Он увеличивается до 10–20 %, если у больного выявлен грубый (более 70 %) стеноз сонной артерии или постоянная либо пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Соответственно, после перенесенного инсульта необходимо как можно более быстрое начало комплекса мер, направленных на предупреждение или снижение риска повторного инсульта, что обычно обозначается как *вторичная профилактика инсульта*. Первичная профилактика инсульта, в отличие от вторичной, прежде всего предполагает воздействие на модифицируемые факторы риска, например артериальную гипертензию, дислипидемию или сахарный диабет [5].

Артериальная гипертензия – основной фактор риска всех типов инсульта, увеличивающий его вероятность примерно в 5 раз. Факторами риска ишемического инсульта являются также курение и сахарный диабет (увеличивают риск инсульта в 2–6 раз), мерцательная аритмия (увеличивает

риск в 3–5 раз), ИБС (увеличивает риск в 2–4 раза), а также полицитемия, тромбоцитоз, избыточный вес, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия и др.

Вторичная профилактика обычно включает меры, проводимые в рамках первичной профилактики, но наряду с этим предполагает дополнительные действия, связанные с повышенным риском повторения инсульта после перенесенного церебрального ишемического эпизода на 5–10 % в год (например, более широкое назначение антиагрегантов либо антикоагулянтов или проведение ангиохирургических вмешательств) [5].

### Воздействие на артериальную гипертензию

Риск ишемического и геморрагического инсульта возрастает с увеличением артериального давления (АД) даже в том диапазоне АД, который принято считать нормотензивным. В связи с этим немедикаментозные меры по снижению артериального давления даже на 5–6 мм рт. ст. позволяет снизить риск инсульта на 30–40 %. Снижение АД рекомендуется даже пациентам с предгипертензией, у которых систолическое АД находится в пределах от 120 до 139 мм рт. ст. или диастолическое АД – в пределах от 80 до 89 мм рт. ст. В настоящее время нет данных, что одна группа гипотензивных препаратов предпочтительнее, чем другая. Чаще всего для коррекции артериальной гипертензии применяются:

- пролонгированные препараты антагонистов кальция (чаще всего амлодипин);
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл и др.);
- блокаторы ангиотензиновых рецепторов (эпросартан, лозартан и др.);
- диуретики (гипотиазид, индапамид и др.).

Полагают, что они в меньшей степени, чем другие гипотензивные препараты, создают угрозу мозговому кровообращению при снижении системного АД. Более того, имеются данные о положительном влиянии пролонгированных препаратов антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов ангиотензиновых рецепторов на состояние мозгового кровообращения.

С прагматической точки зрения оптимальным для данного больного является тот препарат, который обеспечивает максимально возможную стабилизацию АД в течение суток, не оказывая существенных побочных действий. Выбор препарата должен быть индивидуализирован с учетом чувствительности, возраста, суточного профиля АД, сопутствующих заболеваний, социально-экономических факторов. У пациентов, перенесших инсульт, не определен желательный порог уровня систолического и диастолического АД, который можно было бы рассматривать как целевой уровень. Согласно современным рекомендациям АД должно поддерживаться на уровне ниже 140/90 мм рт. ст., а у больных сахарным диа-

бетом – ниже 130/80 мм рт. ст. Достигается ли дополнительное снижение риска инсульта при более интенсивной антигипертензивной терапии, остается неясным. В любом случае, снижать АД следует поэтапно. Важное значение имеет достижение стабильности АД, которую обеспечивают препараты длительного действия. Согласно некоторым исследованиям, антагонисты кальция имеют преимущество перед бета-блокаторами, обеспечивая более высокую стабильность АД как в течение суток, так и в более долгосрочной перспективе.

Особая осторожность при назначении антигипертензивных средств необходима у больных с двусторонним стенозирующим поражением магистральных артерий головы или мелких мозговых сосудов (проявляющихся диффузным поражением белого вещества) – у этой категории больных крайне важно избежать эпизодов резкого падения АД (даже асимптомных!). В этих случаях задача состоит не столько в снижении, сколько в именно стабилизации АД (иногда на несколько повышенном уровне). В борьбе с артериальной гипертензией, помимо лекарственной терапии, важное значение имеет изменение стиля жизни: меры по снижению избыточного веса, ограничение соли, регулярные физические упражнения, диета с высоким потреблением овощей и фруктов и низким потреблением животных жиров, ограничение алкоголя [5].

### Коррекция гиперлипидемии

При выявлении гиперлипидемии, прежде всего повышенного содержания холестерина (в составе липопротеидов низкой плотности – ЛПНП) и/или триглицеридов – ТГ (в составе хиломикрон или липопротеидов очень низкой плотности – ЛОНП), показана диета с ограничением общей калорийности и продуктов, богатых жирами, холестерином, углеводами. Гиполипидемические средства назначают в тех случаях, когда строгая диета в течение 4–6 недель не привела к нормализации уровня липидов, или сразу же (параллельно с диетой) при высоком исходном уровне липидов (если концентрация ЛПНП в крови превышает 3,36 ммоль/л или 130 мг%). При наличии атеросклеротических бляшек в экстра- или интракраниальных мозговых сосудах или ИБС цель лечения заключается в снижении содержания ЛПНП до уровня, не превышающего 2,6 ммоль/л (100 мг%), а при высоком риске (например, при сахарном диабете и ИБС) – не превышающем 70 мг%.

В качестве гиполипидемических средств чаще всего используют ингибиторы ключевого фермента синтеза холестерина в печени – 3-гидрокси-3-метил-глутарил (ГМГ) – коэнзим А-редуктазы (статины). Препараты никотиновой кислоты, энтеросорбенты («секвестранты» желчных кислот), фибраты и пробукол используют как препараты второго ряда. Статины эффективно снижают содержание холестерина (как общего, так и

связанного с ЛПНП) и триглицеридов и в то же время довольно хорошо переносятся большинством больных. В то же время при их применении возможно умеренное транзиторное повышение уровня аминотрансфераз, но не более чем у 2 % больных оно достигает критического уровня (3-кратное увеличение по отношению к верхней границе нормы), требующего отмены препарата. Наиболее опасное осложнение, возникающее менее чем у 1 % лиц, принимающих статины, – миопатия, которая может сопровождаться рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью. В связи с этим при приеме препаратов в первые 6 месяцев необходим регулярный (не реже одного раза в 3 месяца) контроль креатинфосфокиназы. Вероятность миозита выше при сочетании статина с никотиновой кислотой или циклоспорином.

Предполагают, что применение статинов тормозит развитие атеросклеротической бляшки не только за счет снижения уровня липидов, но и благодаря непосредственному воздействию на патологический процесс в сосудистой стенке. При атеросклеротических стенозах магистральных мозговых артерий адекватная долговременная гиполипидемическая терапия по эффективности (определяемой числом и тяжестью инсультов, а также их последствий) может конкурировать с хирургическим лечением. Получены обнадеживающие данные, свидетельствующие о целесообразности назначения статинов больным, перенесшим ТИА или инсульт в связи с атеросклерозом мозговых артерий, но имеющим нормальный уровень холестерина. Кроме того, статины оказывают противовоспалительное действие, восстанавливают целостность гематоэнцефалического барьера, уменьшают эндотелиальную дисфункцию и повышают реактивность сосудистой стенки. Препараты никотиновой кислоты в большей степени снижают уровень ТГ, а на концентрацию ЛПНП влияют в меньшей степени, чем статины. Кожную гиперемию, возникающую после приема препарата, можно уменьшить, начиная лечение с малых доз, а также назначая за полчаса до приема препарата малые дозы аспирина. Препараты никотиновой кислоты противопоказаны при сахарном диабете, язвенной болезни, подагре.

Лечение никотиновой кислотой или гомофибринолом рекомендуется при низком уровне ЛПВП.

### Отказ от курения

Курение повышает риск ишемического инсульта в 2 раза и потенцирует эффект других факторов риска, например артериальной гипертензии или оральных контрацептивов. Курение способствует развитию атеросклероза и тромбообразованию. Прекращение курения связано со снижением риска инсульта (обычно медленным, в течение 2–4 лет), однако не достигает уровня, характерного для никогда не куривших.

### Коррекция сахарного диабета

Сахарный диабет способствует развитию атеросклероза, артериальной гипертензии и дислипидемии. В результате риск ишемического инсульта повышается в 3–6 раз. Адекватный контроль уровня гликемии в сочетании с ингибитором АПФ, статином, антиагрегантом снижает риск инсульта как минимум в 2 раза. Сахарный диабет служит причиной не менее 9 % повторных инсультов. Кроме того, на его фоне развиваются множественные лакунарные инфаркты, некоторые из них могут быть асимптомными, но ухудшают исход клинически значимого ишемического эпизода.

В исследовании ADVANCE было подтверждено, что более интенсивная терапия диабета (со снижением уровня гликированного гемоглобина до 7 % или ниже) обеспечивает уменьшение риска инсульта на 7,4 % за 5 лет (при менее интенсивной терапии риск инсульта снижался на 6,5 %). Вместе с тем исследование ACCORD показало, что более интенсивная терапия, позволяющая достичь уровня гликированного гемоглобина менее 6,0 %, по сравнению со стандартной терапией, обеспечивающей уровень гликированного гемоглобина 7,0–7,9 %, приводит к более высокой смертности при отсутствии различия в частоте инсультов.

### Предупреждение кардиоэмболического инсульта

Кардиоэмболические инсульты составляют около 20 % случаев инсульта и, по-видимому, значительную часть (до 40 %) криптогенных случаев инсульта. Наиболее высокий риск инсульта – при мерцательной аритмии, синдроме слабости синусового узла, тромбе левого предсердия, опухоли сердца, искусственном клапане, инфекционном эндокардите. Риск инсульта обратно пропорционален фракции выброса третьего желудочка.

При мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) риск инсульта повышается в 4 раза. Пароксизмальная аритмия столь же опасна, как и постоянная. Обе служат индикаторами повышенной смертности. Риск инсульта при мерцательной аритмии зависит от наличия других факторов риска. Количественно это можно выразить формулой CHADS<sub>2</sub>:

C (congestive heart failure застойная сердечная недостаточность) 1 балл,  
H (hypertension) 1 балл,  
A (age – возраст ≥ 75 лет) 1 балл,  
D (diabetes mellitus – сахарный диабет) 1 балл,  
S (stroke – инсульт/ТИА) 2 балла.

Ноль баллов указывает на низкий (0,5–1,7 % в год); 1 балл – на умеренный (1,2–2,2 % в год); 2 балла – на высокий риск (1,9–7,6 % в год). Дополнительно следует учитывать эхокардиографически выявляемую систолическую дисфункцию левого желудочка.

При умеренном и высоком риске показано назначение антикоагулянтов, при низком и умеренном риске, а также если антикоагулянты противо-

показаны – назначают антиагреганты (аспирин). Следует подчеркнуть, что возраст не является противопоказанием к назначению антикоагулянтов. Кардиоверсия и восстановление контроля сердечного ритма не снижают риск инсульта [5].

Из антикоагулянтов по-прежнему наиболее широко применяется варфарин в дозе, обеспечивающей поддержание МНО на уровне 2–3, что приводит к снижению риска инсульта в среднем на две трети – на 64 %, а смертности – на четверть. Аспирин снижает риск инсульта при мерцательной аритмии на 22 %, а комбинация клопидогреля (75 мг/сут) и аспирина (75–100 мг/сут) – на 28 % (на 40 % меньше, чем адекватные дозы варфарина).

Наиболее высокий риск геморрагических осложнений, в том числе внутримозгового кровоизлияния, при приеме варфарина отмечается в первые три месяца. Риск внутримозгового кровоизлияния невелик, если МНО не превышает 3,5. Адекватная терапия артериальной гипертензии у пациентов с мерцательной аритмией снижает риск как геморрагического, так и ишемического инсульта (целевое систолическое АД у пожилых лиц в этой ситуации должно строго поддерживаться на уровне, не превышающем 140 мм рт. ст.). Комбинация антикоагулянта и антиагреганта чревата неприемлемым повышением риска геморрагических осложнений. Если после коронарного стентирования пациенту требуется комбинация антиагрегантов и антикоагулянтов, целевой уровень МНО снижается до 2,0–2,5.

Альтернативой варфарину служат прямые ингибиторы тромбина (фактора свертывания Ха), прежде всего дабигатран, который в дозе 110 мг 2 раза в сутки по эффективности соответствует варфарину (при МНО 2–3), а в дозе 150 мг 2 раза в сутки – несколько превосходит его (частота инсульта или системной эмболии составила соответственно 1,1 % vs 1,7 % при частоте геморрагических осложнений 3,1 % vs 3,4 % в год).

При высоком риске эмболии (например, при значительном расширении левого желудочка, застойной недостаточности или мерцательной аритмии) рекомендуют сразу же назначать непрямые антикоагулянты. Их назначение показано и в том случае, когда на фоне инфаркта миокарда развивается инсульт. Длительный прием антикоагулянтов необходим больным, перенесшим ТИА или инсульт на фоне ревматического митрального порока (МНО 2–3) или имеющим искусственный клапан (при механическом клапане МНО должно достигать 2,5–3,5). При дилатационной кардиомиопатии для вторичной профилактики инсульта могут применяться как варфарин, так и антиагреганты, а при пролапсе митрального клапана рекомендуются лишь антиагреганты.

#### **Предупреждение атеротромботического и лакунарного инсультов**

При атеротромботическом инсульте, возникающем на фоне гемодинамически значимого

стеноза сонной артерии, показано назначение антиагреганта. Антитромботические средства показаны и при поражении мелких артерий, с которыми связаны лакунарные инсульты. Препаратом первого ряда является аспирин. В широком диапазоне доз (от 30 мг до 1,5 г) эффективность аспирина примерно одинакова, но малые дозы реже вызывают побочные эффекты, прежде всего желудочно-кишечные кровотечения. Чаще всего аспирин назначают в дозе 50–150 мг один раз в сутки. Чтобы уменьшить раздражающее действие препарата на желудок, используют аспирин в оболочке, не растворяющейся в желудке (аспирин-кардио, тромбо-АСС или кардиомагнил).

При противопоказаниях к назначению аспирина или его плохой переносимости может быть назначен клопидогрель 75 мг/сут. Альтернативой аспирину может быть и тиклопидин 250 мг 2 раза в день. Однако при применении тиклопидина существует риск нейтропении, возникающей вследствие идиосинкразии, который заставляет в первые три месяца лечения проводить клинический анализ крови каждые две недели (если число нейтрофилов снизится до 1000/мм<sup>3</sup> или ниже, препарат должен быть отменен). В последние годы тиклопидин используется редко.

При недостаточной эффективности аспирина (возникновение ТИА, инсульта или инфаркта миокарда на фоне его приема) он может быть заменен клопидогрелем (75 мг/сут) или агреноксом – комбинированным препаратом, содержащим 25 мг аспирина и 200 мг дипиридамола с замедленным высвобождением (назначается по 1 таб. 2 раза в день). Клопидогрель и комбинация аспирина и дипиридамола более эффективны, чем монотерапия аспирином. При плохой переносимости аспирина, клопидогреля или тиклопидина возможна и монотерапия дипиридамолом в дозе до 400 мг/сут.

У больных со стенозом сонной артерии, превышающим 50 %, которые перенесли ипсилатеральные ТИА или инсульт с хорошим восстановлением, показано раннее оперативное лечение (прежде всего каротидная эндоартерэктомия – КЭА), в связи с чем их следует направлять в центры сосудистой хирургии. Дополнительным показанием к оперативному лечению может быть выявление в сонной артерии на стороне перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения так называемой осложненной атеросклеротической бляшки, являющейся источником повторной артерио-артериальной эмболии. Оперативное вмешательство наиболее рационально в сроки от 2 недель до 6 месяцев после ишемического эпизода. При симптомном каротидном стенозе по данным нескольких выполненных за последние десятилетия исследований КЭА была более эффективна, чем оптимальная медикаментозная терапия.

Альтернативой КЭА в последние годы становится каротидная ангиопластика и стентирование, менее инвазивная чрескожная процедура. Тем

не менее частота эмболических осложнений при стентировании выше, поэтому стентирование проводится при противопоказаниях к КЭА или ее высоком риске (например, тяжелой сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, отсутствии доступа для КЭА, а также при рестенозах артерии). При полной окклюзии сонной артерии оперативное вмешательство не проводится, но в некоторых случаях при двустороннем сосудистом поражении, недостаточности коллатерального кровотока, прогрессирующем развитии симптомов на фоне ишемии в зонах смежного кровоснабжения показано наложение экстраинтракраниальных анастомозов. Противопоказанием к хирургическому вмешательству могут быть серьезные сопутствующие соматические заболевания, а также выраженный нарастающий когнитивный дефект.

При поражении позвоночных артерий, характеризующемся высоким риском повторения инсульта в первые 7 суток, роль инвазивной и медикаментозной терапии остается неясной. Предпочтительнее медикаментозная терапия, так как хирургическое лечение несет более высокие риски. Оптимальное консервативное лечение включает статины, антиагреганты, коррекцию артериальной гипертензии и других факторов риска. При неэффективности терапии проводят эндоваскулярные вмешательства.

При гипергомоцистеинемии показан комплекс пиридоксина (В<sub>6</sub>), кобаламина (В<sub>12</sub>) и фолиевой кислоты. Непрямые антикоагулянты показаны для профилактики инсульта при антифосфолипидном синдроме. При церебральной микроангиопатии, например, вследствие артериальной гипертензии или амилоидной ангиопатии, сопровождающейся диффузным поражением белого вещества и множественными микрокровоизлияниями, выявляемыми при МРТ в режимах градиентного эхо (T2\*) и SWI, применение не прямых антикоагулянтов сопровождается высоким риском внутримозгового кровоизлияния. При расслоении артерии показаны антиагреганты длительностью 3–6 месяцев, альтернатива – антикоагулянты и стентирование. При антифосфолипидном синдроме назначают антикоагулянт с достижением МНО 2–3. При криптогенном инсульте назначают антиагреганты.

**СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

**Коррекция спастичности**

Спастичность – повышение мышечного тонуса, обычно сопровождающее центральный паралич. Спастичность проявляется при проверке пассивных движений как сопротивление мышцы ее растяжению, преодолеваемое при последующем движении, феномен «складного ножа». Она обычно наиболее выражена в антигравитационных мышцах (сгибатели руки, разгибатели ноги), сопровождается гиперрефлексией и клонусами. В острых случаях спастичность в паретичных мышцах развивается не сразу, а спустя несколько дней или недель.

Для уменьшения спастичности применяют антиспастические средства (табл. 1). Следует заметить, что они не влияют на выраженность пареза, и даже если и уменьшают тонус, то часто не приводят к улучшению двигательных возможностей больного. Более того, у больных, сохраняющих способность к передвижению, они могут вызывать ухудшение, так как спастичные конечности у таких больных нередко выполняют опорную функцию при ходьбе. Поэтому антиспастические средства показаны главным образом для уменьшения болезненных мышечных спазмов и снижения тонуса у обездвиженных больных (для облегчения ухода за ними). Кроме того, они способны иногда облегчить проведение лечебной физкультуры и реабилитации.

Во избежание слабости и других побочных эффектов лечение антиспастическими препаратами начинают с минимальной дозы, затем ее медленно повышают до достижения эффекта или появления побочного действия. Отменять препарат также следует постепенно, в противном случае может возникать тяжелый синдром отмены. Возможно сочетание двух антиспастических препаратов с разным механизмом действия (например, тизанидина с клоназепамом или баклофеном). Эффективным методом лечения спастичности является локальное введение в напряженные мышцы препарата ботулотоксина А (ксеомина, ботокса или диспорта). После расслабления мышц необходимо проведение лечебной физкультуры с выработкой адаптивного двигательного стереотипа.

**Таблица 1. Схемы приема антиспастических средств**

Препарат	Доза		Побочные эффекты
	начальная	максимальная	
Баклофен	5 мг 2 раза	25 мг 4 раза	Сонливость, тошнота, рвота, диарея, спутанность (при внезапной отмене), атаксия, угнетение дыхания, артериальная гипотензия, головная боль
Клоназепам	0,5 мг на ночь	2 мг 3 раза	Сонливость, общая слабость, повышение аппетита, атаксия, при длительном применении – толерантность, лекарственная зависимость, нарушение сна, галлюцинации
Диазепам (реланиум)	2,5 мг 2 раза	15 мг 3 раза	Те же
Тизанидин (сирдалуд)	2 мг 3 раза	12 мг 3 раза	Артериальная гипотензия (потенцирует действие гипотензивных средств), сухость во рту, сонливость, диспепсия

Основной способ реабилитации больных – лечебная физкультура, тренирующая резидуальные двигательные функции и предупреждающая мышечные контрактуры и спазмы. Особенно эффективны упражнения при устранении действия гравитации (под водой или с помощью антигравитационных костюмов). Спастичность может приступообразно усиливаться (сгибательные и разгибательные спазмы) при болевом раздражении, инфекции мочеполового тракта, любой инфекции, сопровождающейся лихорадкой, раздражением пролежней, поэтому лечение инфекции и хороший уход уменьшают спастичность.

### Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения различной степени тяжести выявляются у 40–70 % пациентов, перенесших инсульт, в среднем – примерно у половины пациентов. Распространенность наиболее выраженной формы когнитивных нарушений – деменции в первые 3–6 месяцев после инсульта колеблется от 5 до 32 %, а спустя 12 месяцев – от 8 до 26 %. Большинство исследований показывают, что наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта. С другой стороны, повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется по крайней мере в течение нескольких лет после инсульта.

Механизмы развития когнитивных нарушений гетерогенны: наряду с очаговым поражением мозга, важный вклад в развитие когнитивных нарушений вносят сопутствующие нейродегенеративные заболевания (прежде всего болезнь Альцгеймера), а также прогрессирующая микроваскулярная патология, сопровождающаяся диффузным поражением белого вещества, множественными лакунарными инфарктами, микрогеморрагиями.

Клиническая значимость постинсультных когнитивных нарушений прежде всего заключается в ухудшении прогноза. Для пациентов с постинсультной деменцией характерна более высокая смертность, более высокий риск повторного инсульта (деменция, диагностируемая через три месяца после инсульта, ассоциируется с троекратным увеличением риска повторного инсульта). У пациентов с деменцией более выражены функциональные нарушения (нарушения самообслуживания, бытовой активности), затруднен процесс реабилитации. По нашим данным, наличие когнитивных нарушений, даже не достигающих степени деменции, – неблагоприятный прогностический фактор, предвещающий более плохое восстановление неврологических функций и функционального статуса.

Препаратом, эффективность которого в терапии постинсультных когнитивных нарушений показана в ряде исследований, является Церебролизин. Он содержит низкомолекулярные пептиды со средним атомным весом около 3000 дальтон, свободные аминокислоты, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>,

токоферол, фолиевую кислоту, макро- и микроэлементы. В составе Церебролизина выявлены нейропептиды со свойствами нейротрофических факторов, способных преодолевать гематоэнцефалический барьер (CNTF-, GDNF-, IGF-2-, IGF-1).

В Кохрановском обзоре Chen N. и соавт. (2013) на основании анализа 6 клинических исследований с участием 597 пациентов с сосудистой деменцией заключили, что на фоне введения Церебролизина отмечается улучшение памяти, речи и праксиса по сравнению с плацебо.

Оптимальный путь введения – 10–30 мл внутривенно капельно в течение 10–14 дней.

Несмотря на широкую популярность в нашей стране средств с вазоактивным действием, в том числе производных алкалоидов спорыньи (дигидроэргокриптин, дигидроэрготоксин, ницерголин) или производных барвинка (винпоцетин, винкамин), их роль в лечении цереброваскулярной патологии окончательно не определена. Способность этой группы лекарственных средств в долгосрочном плане улучшать перфузию мозга и когнитивные функции не доказана. Ослабление реактивности пораженных мелких сосудов при сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатии может быть серьезным препятствием на пути их лечебного эффекта [3].

Необходима адекватная коррекция сопутствующей соматической патологии, в частности сердечной и дыхательной недостаточности, гипотиреоза и т.д., а также аффективных нарушений, прежде всего тревоги и депрессии. Препаратами выбора при лечении сосудистой депрессии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), например флуоксетин или циталопрам, или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), при этом следует учитывать относительную резистентность сосудистой депрессии к антидепрессантам и возможность некоторых препаратов СИОЗСН (например, венлафаксина) повышать АД.

### УСИЛЕНИЕ ПЛАСТИЧНОСТИ МОЗГА И ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ

Несмотря на успехи в лечении инсульта, связанные с введением тромболитической терапии, более эффективной реабилитацией, его результаты у значительного числа больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения, нельзя назвать удовлетворительными. В связи с этим идея использовать средства, потенциально усиливающие пластичность мозга и расширяющие возможности реабилитации больных, представляется весьма привлекательной. Экспериментальные данные подтверждают способность целого ряда лекарственных средств, в том числе и ныне применяемых в клинической практике по другим

показаниям, влиять на процесс восстановления функций. Хотя в открытых или небольших плацебо-контролируемых исследованиях показано, что пирацетам, дофамино- и холиномиметические препараты, психостимуляторы и антидепрессанты, мемантин оказывают некоторое положительное действие, доказательства их эффективности остаются в целом недостаточно убедительными. Не случайно ни в европейских, ни в североамериканских рекомендациях по лечению инсульта не прописано применение подобных средств. Тем не менее в отечественной клинической практике в раннем восстановительном периоде широко применяются средства с ноотропным, нейрометаболическим или вазоактивным действием, которые, по мнению практических врачей, способны стимулировать восстановление мозговых функций, несмотря на то, что их доказательная база минимальна [3].

Средства, воздействующие на определенные нейромедиаторные системы, потенциально усиливают процессы пластичности головного мозга и тем самым способны повысить действенность физических методов нейрореабилитации (норадренергические, холинергические, серотонинергические, глутаматергические). Показано, что нейромедиаторные средства улучшают не только отдельные функции, но и уровень функциональной независимости пациентов [6]. Так, в ряде исследований установлено, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина способны не только улучшать аффективный статус (что само по себе важно для реабилитации), но и непосредственно влиять на моторные функции. Несмотря на противоречивость результатов подобных исследований, перспективным представляется также применение в раннем восстановительном периоде препаратов леводопы, ингибиторов холинэстеразы и других холиномиметических средств (табл. 2).

Имеющийся опыт позволяет сформулировать несколько важных принципов применения нейромедиаторных препаратов:

- выбор препарата в зависимости от ведущего синдрома;
- назначение его в малых или средних дозах;
- учет противопоказаний и индивидуальной переносимости;
- раннее начало и достаточная длительность приема;
- обязательная комбинация с немедикаментозными методами реабилитации и мерами, направленными на вторичную профилактику инсульта [12, 13].

Если ведущим синдромом является спастический парез, то в качестве вспомогательного средства может быть использована леводопа (обычно назначается в дозе 100 мг 2–3 раза в день), если в статусе доминировали проявления афазии, сопровождавшиеся или не сопровождавшиеся другими когнитивными нарушениями, предпочтение

следует отдавать мемантину (10–20 мг/сут) или ингибиторам ацетилхолинэстеразы (донепезил в дозе 5 мг/сут или галантамин 8–16 мг/сут), при низкой мотивации или повышенной тревожности следует использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина либо селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, циталопрам в дозе 20 мг/сут либо флуоксетин в дозе 20 мг/сут) [7, 14, 15].

Безусловно, способность указанных средств повышать эффективность реабилитации пациентов с инсультом должна быть подтверждена в крупных плацебо-контролируемых исследованиях. Однако уже сегодня на основе имеющихся данных представляется целесообразным шире применять средства, стимулирующие активность катехоламинергических и холинергических систем, в процессе реабилитации больных с инсультом [7].

Один из возможных механизмов действия указанных средств – активация прогениторных клеток в субвентрикулярной зоне и гиппокампе со стимуляцией нейрогенеза. Перспективные направления исследований – пересадка стволовых клеток, а также применение средств, стимулирующих продукцию нейротрофических факторов.

Из ныне применяемых средств последнее свойство показано в отношении Цереболизина, эффект которого аналогичен действию эндогенным нейротрофическим факторам. В исследованиях *in vitro* показано, что препарат повышает выживаемость, поддерживает структурную целостность нейронов и способствует образованию

**Таблица 2. Влияние лекарственных средств на восстановление послеочагового повреждения мозга [Goldstein, 1998]**

Препарат	Механизм действия	Экспериментальные данные	Клинические данные
Амфетамин	Симпатомиметик	+	+/0
Йохимбин	Альфа-2-адреноблокатор	+	?
Клонидин	Альфа-2-адреномиметик	–	–
Галоперидол	Блокатор ДР	–	–
Пропранолол	Бета-блокатор	0	?
Диазепам	ГАМК-агонист	–	–
Фенитоин	Блокатор Na-каналов	–	–
Фенобарбитал	ГАМК-агонист	–	?
Карбамазепин	Блокатор Na-каналов	0	?
Апоморфин	Агонист ДР	+	?
Флуоксетин	СИОЗС	+	+
Амитриптилин	ТЦА	–	?

новых синапсов. В эксперименте отмечено также активирующее влияние Церебролизина на клетки-предшественники нейронов и процессы нейрогенеза, дифференцировку олигодендробластов в олигодендроциты, а также способность усиливать синтез нейромедиаторов и предотвращать дегенерацию холинергических нейронов [3].

У больных цереброваскулярной патологией перспективна комбинация Церебролизина с другими средствами, улучшающими когнитивные функции: в крупном рандомизированном 28-недельном исследовании Церебролизина, донепезила и их комбинации показано, что эффективность комбинации может быть выше, чем эффективность каждого из этих препаратов в отдельности. Условиями эффективности Церебролизина могут быть: возможно более раннее начало лечения, адекватная разовая доза (в большинстве исследований эффективность Церебролизина показана в разовой дозе не ниже 10 мл), введение путем внутривенной инфузии, адекватная длительность курса (не менее 10–20 инфузий на курс), повторение курса лечения (с интервалами в 3–6 месяцев).

С другой стороны, следует избегать применения средств, негативно влияющих на пластичность мозга: антипсихотических средств (особенно низкопотенциальных нейролептиков), противоэпилептических средств с седативным эффектом (фенитоин, фенобарбитал), препаратов с холинолитическим действием (например, трициклических антидепрессантов), снотворных средств [6].

### Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2003. – № 8. – С. 4–9.
3. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения // Трудный пациент. – 2007. – № 8. – С. 26–29.
4. Левин О.С. Применение цитиколина в лечении инсульта // РМЖ. – 2008. – № 26. – С. 1772–1777.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. – М.: Медпресс-информ, 2006.
6. Chang W., Park Y., Ohn S., et al Neural correlates of donepezil-induced cognitive improvement in pa-

tients with right hemisphere stroke // Neuropsychol Rehabil. – 2011. – № 21. – P. 502–514.

7. Chollet F., Tardy J., Albucher J.-F. et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial // Lancet Neurol. – 2011. – № 10(2). – P. 123–130.
8. Engelter S.T., Frank M., Lyrer P. Safety of Pharmacological Augmentation of Stroke Rehabilitation // Eur Neurol. – 2010. – № 64. – P. 325–330.
9. Floel A., Hummel F., Breitenstein C., Knecht S., Cohen L.G. Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke // Neurology. – 2005. – № 65(3). – P. 472–474.
10. Gu Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity // Neuroscience. – 2002. – № 111(4). – P. 815–835.
11. Naritomi H., Kriger D.W. Clinical recovery from CNS Damage // Front Neurol Neurosci. Basel, Karger. – 2013. – Vol 32. – P. 76–87.
12. Oczkowski W. Pharmacological therapies to enhance motor recovery and walking after stroke: emerging strategies // Expert Rev. Neurother. – 2013. – № 13(8). – P. 903–909.
13. Rösser N., Flöel A. Pharmacological enhancement of motor recovery in subacute and chronic stroke // NeuroRehabilitation. – 2008. – № 23(1). – P. 95–103.
14. Scheidtmann K., Fries W., Müller F. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study // Lancet. – 2001. – № 358(9284). – P. 787–790.
15. Zorowitz R. Road to recovery: drugs used in stroke rehabilitation // Expert Rev Neurotherapeutics. – 2004. – № 4. – P. 219–231.

### Pharmacotherapy patients after ischemic stroke during rehabilitation

**A.V. Kozhinova, O.S. Levin**  
GBUZ GP number 2, Moscow  
Department of Neurology RMAPO

Directions pharmacotherapy period of rehabilitation after stroke: prevention of recurrent stroke; symptomatic treatment of individual symptoms or syndromes that limit mobility or the possibility of physical rehabilitation; therapy aimed at enhancing brain plasticity and recovery of disturbed functions.

**Keywords:** stroke, rehabilitation, cognitive impairment, brain plasticity.