

Постинсультные когнитивные нарушения: профилактика и лечение

Ю.А. Старчина

В статье представлены вопросы этиологии и патогенеза постинсультных когнитивных нарушений, многообразные механизмы их развития, а также современные представления о направлениях профилактики и лечения постинсультных когнитивных расстройств. В рамках комплексной терапии рассматриваются возможности применения пептидного препарата Актовегин в лечении когнитивных нарушений сосудистого типа, анализируются данные проведенных исследований по изучению эффективности Актовегина у данной категории пациентов.

Ключевые слова: cerebrovasкулярные заболевания, инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, деменция, Актовегин.

Увеличение ожидаемой продолжительности жизни в развитых странах приводит к постарению населения и увеличению числа больных, перенесших инсульт и страдающих когнитивными нарушениями различного типа. Факторы риска развития cerebrovasкулярных заболеваний – артериальная гипертензия, атеросклероз, заболевания сердца – приобрели в последние десятилетия характер эпидемии, их коррекция остается неудовлетворительной, несмотря на значительные средства, направляемые на борьбу с ними. Традиционно в неврологической практике основное внимание уделяется коррекции очаговой неврологической симптоматики после инсульта – двигательных расстройств, нарушений чувствительности, расстройств речи. В то же время не меньший вклад в инвалидизацию перенесших инсульт пациентов вносят когнитивные расстройства, которые развиваются у значительного числа больных и в 7–40% случаев достигают степени деменции [28]. Когнитивные нарушения после инсульта уменьшают продолжительность жизни пациента, снижают его приверженность длительному профилактическому лечению, что повышает риск развития повторного инсульта.

В 1993 г. V. Nachevsky был предложен термин “сосудистые когнитивные расстройства” для обозначения нарушений когнитивных функций, возникающих вследствие cerebrovasкулярного заболевания [21]. В структуре сосудистых когнитивных расстройств выделяют собственно сосудистую деменцию, нарушение когнитивных функций вследствие сочетания сосудистой и нейродегенеративной патологии головного мозга (смешанная деменция с сосудистым компонентом) и сосудистые когнитивные расстройства, не достигающие степени деменции [21, 30].

Основными факторами риска развития постинсультных когнитивных нарушений являются: возраст пациента, низкий уровень образования, артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз, сахарный диабет, локализация инсульта в левом полушарии головного мозга, повторный характер инсульта, предшествующее сосудистое поражение головного мозга и атрофия гиппокампа. Причины постинсультных когнитивных расстройств вариabельны. Как показывают результаты исследований, в большинстве случаев когнитивные нарушения имелись у пациентов и до инсульта, но находились в субклинической (компенсированной форме), инсульт послужил причиной их манифестации либо нарастания степени тяжести [1, 8]. По данным российских авторов, доинсультная деменция определялась в 26%, а доинсультные недементные когнитивные расстройства – в 50% всех случаев постинсультных когнитивных нарушений [1]. Как правило, у пациентов, перенесших инсульт, имелось предшествующее хроническое сосудистое поражение головного мозга в виде лейкоареоза, “немых” лакунарных инфарктов либо атрофии височных долей и гиппокампа как проявления нейродегенеративного заболевания (чаще всего болезни Альцгеймера) [1, 8]. Значительно реже инсульт оказывался единственной и достаточной причиной развития когнитивных расстройств при локализации очага в так называемой “стратегической” для когнитивной деятельности зоне – угловой извилине, таламусе, лобно-теменно-височном стыке и т.д. [1, 8, 18].

Клиническая картина сосудистых когнитивных расстройств включает общую замедленность психомоторных процессов, трудность сосредоточения, нарушения произвольного внимания и переключения с одной задачи на другую, повышенную отвлекаемость, персеверации и повышенную импульсивность, а также снижение аналитических способностей [4, 7, 16, 17]. Первичные нарушения памяти нехарактерны при сосудистых когнитивных расстройствах, но у больных могут отмечаться нарушения оперативной па-

Юлия Александровна Старчина – канд. мед. наук, ассистент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

мяти – им трудно удерживать большой объем информации, переключаться с одной информации на другую. Это затрудняет прежде всего обучение и получение новых навыков, но не ухудшает запоминание и воспроизведение событий жизни [16, 17]. Пациентам с факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний, предъявляющим жалобы на снижение памяти, показано проведение нейропсихологического тестирования, которое позволяет объективизировать когнитивные расстройства и предположить их возможную причину. Скрининговыми нейропсихологическими методиками могут служить краткая шкала оценки психического статуса, батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов, тест запоминания пяти слов, тест вербальных ассоциаций [7, 11]. Для выявления когнитивных нарушений, имевшихся до инсульта, используется опросник информантов, заполняемый родственником, длительно проживающим с больным; данный опросник позволяет ретроспективно оценить когнитивный статус больного [1, 22].

Большое значение в лечении пациентов с ишемическим инсультом и когнитивными нарушениями имеет коррекция сосудистых факторов риска. Вторичная профилактика инсульта является одновременно и профилактикой связанных с инсультом когнитивных расстройств. Применение антитромбоцитарных лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол) показано при всех патогенетических подтипах инсульта, а при кардиоэмболическом подтипе назначаются непрямые антикоагулянты (варфарин, дабигатран) [15, 18]. У пациентов с артериальной гипертензией показано применение антигипертензивных средств, эффективность которых в снижении риска развития инсульта и когнитивных расстройств была доказана в крупномасштабных исследованиях (комбинации индапамида с периндоприлом, эпросартана, нитрендипина) [10, 15, 20, 29, 32]. Рекомендованы также рациональная диета, отказ от злоупотребления алкоголем и курения, контроль уровня сахара крови и снижение уровня холестерина с использованием статинов, умеренные регулярные физические упражнения. Комплекс этих мероприятий представляет собой, по существу, единственно доказанную профилактику развития сосудистых когнитивных нарушений.

Для улучшения памяти и других когнитивных функций у пациентов с постинсультными когнитивными расстройствами рекомендуют достаточную умственную нагрузку, тренировку памяти, а также использование лекарственных препаратов. Для коррекции когнитивных нарушений могут применяться различные лекарственные средства. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний у пациента, переносимостью данного лекарственного препарата.

При наличии когнитивных расстройств в стадии деменции у пациентов с цереброваскулярной патологией положительный эффект может быть достигнут путем примене-

ния ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, галантамин, донепезил) и блокатора глутаматных рецепторов мемантина [7, 18, 25]. В большинстве случаев рекомендуется длительное (пожизненное) лечение, которое позволяет замедлить прогрессирование заболевания, улучшить когнитивные и двигательные функции пациента, облегчить уход за ним со стороны родных. В последние годы обсуждается возможность применения комбинированной терапии, сочетающей ацетилхолинергические средства и мемантин, что обеспечивает комплексное воздействие на разные звенья патогенеза когнитивных нарушений; эффективность такой терапии в настоящее время изучается [18, 25].

В лечении ишемического инсульта и его последствий давно и успешно применяется препарат Актовегин. Данный препарат представляет собой депротеинизированный гемодериват крови телят высокой степени очистки. Было установлено, что клетки различного происхождения под влиянием Актовегина увеличивают потребление кислорода и глюкозы, что приводит к активации энергетических процессов клетки и оказывает положительное влияние на ее метаболизм [3, 9]. Также в экспериментах на культурах клеток мозга животных было выявлено нейропротективное и антиоксидативное действие Актовегина. М. Elmlinger et al. в течение 10 дней культивировали нейроны мозга крыс с возрастающими концентрациями Актовегина (от 0,3 до 1,0 мг/л), при этом определяли общее количество клеток, длину дендритов и количество функционирующих синапсов, а активность процессов апоптоза оценивали по уровню активации фермента каспазы-3. Было выявлено, что культивирование клеток с Актовегином способствовало увеличению количества выживших нейронов и активно функционирующих синапсов, а также дозозависимым образом снижало уровень каспазы-3 [19].

Инозитолфосфат – олигосахарид, входящий в состав Актовегина, оказывает инсулиноподобный эффект, активизирует транспорт глюкозы внутрь клетки, не влияя непосредственно на инсулиновые рецепторы. Улучшение транспорта глюкозы сохраняется даже в условиях инсулинорезистентности, при этом Актовегин не изменяет уровень глюкозы в крови [26]. Антигипоксическое действие Актовегина обусловлено активизацией ферментов окислительного фосфорилирования, прежде всего пируватдегидрогеназы.

Таким образом, обобщенно метаболические эффекты Актовегина можно представить следующим образом:

- усиление физиологического процесса переноса кислорода и глюкозы в недостаточно снабжаемые ткани;
- стимуляция активности ферментов окислительного фосфорилирования;
- повышение обмена богатых энергией фосфатов;
- ускорение распада лактата и β -гидроксибутирата, нормализация клеточного pH.

Окислительный стресс – один из основных механизмов повреждения клеток при ишемическом инсульте. Развитие его возможно в условиях как недостатка, так и избытка кис-

лорода, ишемия оказывает повреждающее действие на антиоксидантные системы, приводя к образованию активных форм кислорода. Окислительный стресс развивается уже в первые часы ишемии, а спонтанная или индуцированная реперфузия приводит к образованию второй волны. Эти механизмы инициируют глутаматную эксайтотоксичность, накопление ионов кальция, некроз и апоптоз клеток мозга. Несмотря на очевидную пользу применения Актовегина с патофизиологической точки зрения (с учетом его антиоксидантной активности), в настоящее время по этой теме имеются лишь отдельные сообщения, поэтому необходимо проведение более масштабных и доказательных исследований. Эффективность применения Актовегина в остром периоде инсульта в дозировке 100–2000 мг/сут, в том числе у пациентов с тяжелым течением заболевания, изучалась в нескольких исследованиях [2, 14]. Было выявлено, что применение Актовегина позволяло уменьшить летальность и степень инвалидизации, способствовало более быстрому восстановлению состояния сознания, уменьшению выраженности общемозговых и менингеальных синдромов, двигательных и вегетативных расстройств.

Более 30 лет насчитывает опыт применения Актовегина при болезни Альцгеймера, однако в настоящее время препаратами выбора при развитии деменции являются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ипидакрин, ривастигмин) и модуляторы NMDA-рецепторов (мемантин). Учитывая то, что Актовегин и вышеперечисленные препараты оказывают воздействие на различные звенья патогенеза деменции и в ряде исследований были получены обнадеживающие данные о положительном влиянии Актовегина на когнитивные функции, можно рекомендовать применение Актовегина в комплексной терапии деменции, включающей обязательную коррекцию сосудистых факторов риска. При умеренных когнитивных расстройствах в настоящий момент не было убедительно доказано преимущество применения какого-либо препарата, влияющего на когнитивные функции, поэтому Актовегин может быть рекомендован в достаточной дозировке. Так, у пациентов с возрастным снижением памяти B. Saletu et al. при применении Актовегина внутривенно уже через 14 дней обнаружили достоверное улучшение памяти, внимания и мышления по сравнению с показателями группы плацебоконтроля [31]. W.M. Herrmann et al. исследовали эффективность внутривенного применения Актовегина у пациентов с болезнью Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией: у них было обнаружено статистически значимое по сравнению с показателями группы плацебо улучшение когнитивных процессов по сбору и обработке информации, уменьшение выраженности симптомов деменции, улучшение общего самочувствия и снижение потребности в уходе [23]. В литературе имеются данные двойных слепых плацебоконтролируемых исследований об эффективности пероральной лекарственной формы Актовегина. Так, W.D. Oswald et al. выявили, что Актовегин в достоверно большей степени, чем плацебо, увеличивает скорость ког-

нитивных процессов у больных с синдромом органического поражения головного мозга легкой и средней тяжести. В этом исследовании пациенты старше 60 лет с психоорганическим синдромом легкой и средней степени тяжести получали 400 мг препарата или плацебо 3 раза в день в течение 8 нед [27].

W. Jansen, G.W. Brueckner изучали терапевтическое воздействие драже Актовегин форте (200 мг активного вещества) и зависимость результатов терапии от дозы препарата у пожилых больных с цереброваскулярной патологией. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: одна получала Актовегин форте по 3 драже 3 раза в день (40 человек), другая – Актовегин форте по 2 драже 3 раза в день (40 человек) и третья – плацебо (20 пациентов – по 3 драже 3 раза в день и 20 пациентов – по 2 драже 3 раза в день). Продолжительность терапии составила 12 нед. Было обнаружено, что Актовегин при обоих режимах дозирования в достоверно большей степени, чем плацебо, улучшал мышление и внимание у пожилых больных [24]. Клиническое улучшение состояния когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования сопровождалось нормализацией электроэнцефалограммы и увеличением амплитуды вызванного когнитивного потенциала Р300, причем даже разовое введение препарата приводило к улучшению электрофизиологических показателей функционирования головного мозга [31, 33].

М.М. Танашян и соавт. изучали эффективность применения различных доз Актовегина у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и цереброваскулярной патологией [13]. Сорок четыре пациента были случайным образом разделены на 2 группы, одна из которых получала Актовегин по 1000 мг/сут, другая – 160 мг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней. Проводилась необходимая коррекция всех сосудистых факторов риска. В обеих группах отмечался положительный эффект лечения в виде уменьшения выраженности эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения. При повторном нейропсихологическом исследовании было обнаружено, что в группе пациентов, получавших Актовегин в дозе 1000 мг/сут, несмотря на изначально более низкие показатели, имело место более выраженное и значимое улучшение параметров нейропсихологических тестов. Положительное влияние на показатели когнитивных функций было подтверждено проведением функциональной магнитно-резонансной томографии и проявлялось в увеличении зон активации нейрональной активности мозга.

Были получены данные об эффективности Актовегина при постинсультных когнитивных нарушениях. Так, Е.А. Деревянских и соавт. исследовали динамику когнитивных функций у 43 пациентов, перенесших ишемический инсульт и получавших различную нейрометаболическую терапию. На фоне использования Актовегина отмечалось достоверно более выраженное улучшение когнитивных функций в раннем восстановительном периоде инсульта [5].

Частой сопутствующей цереброваскулярным заболеваниям патологией является сахарный диабет. Представляет большой интерес возможность использования Актовегина, учитывая его воздействие на утилизацию глюкозы, у больных с диабетической энцефалопатией для лечения когнитивных нарушений. В исследовании у 60 больных сахарным диабетом 2-го типа с когнитивными нарушениями различной степени выраженности внутривенное введение препарата в дозе 400 мг в течение 3 нед привело к улучшению показателей по краткой шкале оценки психического статуса ($25,50 \pm 2,52$ балла до лечения и $26,47 \pm 2,50$ балла после лечения, $p < 0,05$), причем в наибольшей степени улучшалась память [12]. В.В. Захаров и В.Б. Сосина исследовали эффективность применения Актовегина перорально в дозировке 1200 мг в течение 3 мес у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. По окончании исследования было отмечено улучшение нейродинамической и регуляторной составляющей когнитивной деятельности, а также показателей слухоречевой памяти и зрительно-пространственной координации [6].

Для профилактики развития деменции у больных с умеренными когнитивными нарушениями обычно применяют Актовегин форте 200 мг 3 раза в день в течение 1,5–2 мес. У пациентов с наличием сосудистой деменции обычно начинают с введения Актовегина 400–800 мг внутривенно капельно в течение 10–14 дней, а затем переходят на пероральный прием Актовегина форте по 200 мг 3 раза в день длительно. Инфузионное введение Актовегина приводит к более выраженному и быстро наступающему эффекту, поэтому целесообразнее начинать лечение с парентерального введения препарата.

Таким образом, очевидна важность проблемы постинсультных когнитивных нарушений, учитывая их высокую распространенность и негативное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов. Характер постинсультных когнитивных нарушений гетерогенен, их развитие может быть обусловлено предшествующим сосудистым или ней-



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксикант и антиоксидант, 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, отек легких, 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

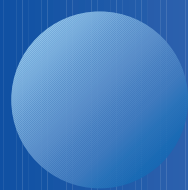
www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Дата выпуска рекламы: март 2012.

родегенеративным процессом либо, реже, самым ишемическим инсультом. Учитывая нейропротективные свойства Актовегина, значительный интерес представляет его вероятный профилактический эффект в отношении возникновения и прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений. Для уточнения такого эффекта требуется проведение дальнейших исследований, включающих большие выборки пациентов, с плацебоконтролируемым дизайном.

Список литературы

1. Вахнина Н.В. и др. // Журн. неврол. и психиатр. Прилож. "Инсульт". 2008. № 22. С. 16.
2. Верткин А.Л. и др. // Рус. мед. журн. 2007. № 4. С. 1.
3. Громова О.А. и др. // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002. С. 15–18.
4. Дамулин И.В. и др. // Болезни нервной системы: Рук. для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005. Т. 1. С. 231–302.
5. Деревянных Е.А. и др. // Журн. неврол. и психиатр. Прилож. "Инсульт". 2007. № 20. С. 55.
6. Захаров В.В., Сосина В.Б. // Неврол. журн. 2008. № 5. С. 39.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. пособие для врачей. М., 2005.
8. Климов Л.В., Парфенов В.А. // Неврол. журн. 2006. № 11. Прилож. 1. С. 53.
9. Нордвик Б. // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002. С. 18–24.
10. Парфенов В.А. и др. // Неврол. журн. 2007. № 1. С. 46.
11. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
12. Строков И.А. и др. // Рус. мед. журн. 2006. № 9. С. 698.
13. Танашян М.М. и др. // Атмосфера. Нервные болезни. 2010. № 2. С. 7.
14. Федин А.И., Румянцева С.А. // Интенсивная терапия ишемического инсульта: Рук. для врачей. М., 2004. С. 151–160.
15. Шевченко О.П. и др. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М., 2001.
16. Яхно Н.Н., Захаров В.В. // Рус. мед. журн. 2005. № 12. С. 789.
17. Яхно Н.Н. // Неврол. журн. 2006. № 11. Прилож. 1. С. 4.
18. Cerebrovascular Disease and Dementia / Ed. by J. O'Brien et al. 2nd ed. London, 2004.
19. Elmlinger M. et al. // Neuromol. Med. 2011. V. 13. P. 266.
20. Forette F. et al. // Lancet. 1998. V. 352. P. 1347.
21. Hachinski V., Bowler J.V. // Neurology. 1993. V. 43. P. 2159.
22. Henon H. et al. // J. Neurol. 2003. V. 250. P. 10.
23. Herrmann W.M. et al. // Z. Geriatrie. 1992. V. 5. P. 46.
24. Jansen W., Brueckner G.W. // Рус. мед. журн. 2002. № 12–13. С. 543.
25. Lovenstone S., Gauthier S. Management of Dementia. London, 2001.
26. Obermaier-Kuser B. et al. // Biochem. J. 1989. V. 261. P. 699.
27. Oswald W.D. et al. // Z. Gerontopsychol. Psychiatr. 1991. V. 4. P. 209.
28. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. // Lancet Neurol. 2009. V. 8. P. 1006.
29. PROGRESS Collaborative Group // Lancet. 2001. V. 358. P. 1033.
30. Rockwood K. et al. // Neurology. 2000. V. 54. P. 447.
31. Saletu B. et al. // Neuropsychobiology. 1990–1991. V. 24. P. 135.
32. Schrader J. et al. // Stroke. 2005. V. 36. P. 1218.
33. Semlitsch H.V. et al. // Neuropsychobiology. 1990–1991. V. 24. P. 49. ●



АТМОСФЕРА

atm-press.ru

На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБОРЕСТИ** все наши книги по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** в **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию журналов **“Нервные болезни”**, **“Нервы”**, **“Лечебное дело”**, **“Атмосфера. Новости кардиологии”**,

“Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, **“Астма и Аллергия”**, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр **GINA** (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и **GOLD** (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), **ARIA** (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), **ИКАР** (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).