

ЛЕКЦИЯ

© ПАРФЕНОВ В.А., 2020

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Парфенов В.А.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме. Реабилитация и вторичная профилактика ишемического инсульта (ИИ) составляют основу ведения больных, перенесших ИИ. Большое значение имеют нелекарственные методы вторичной профилактики ИИ: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая активность, правильное питание, снижение избыточной массы тела. Нормализация артериального давления представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики ИИ, в большинстве случаев она основывается на регулярном приеме антигипертензивных средств. После некардиоэмболического ИИ требуется прием антитромбоцитарных средств: ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела или комбинации дипиридамола и АСК. Обсуждается возможность приема у больных с неинвалидизирующим ИИ комбинации клопидогрела и АСК в течение 21 дня после ИИ с последующим переходом на монотерапию АСК или клопидогрелом. После кардиоэмболического ИИ требуется прием варфарина под контролем международного нормализованного отношения или (при неклапанной фибрилляции предсердий) новых пероральных антикоагулянтов: апиксабана, дабигатрана или ривароксабана. Большинству пациентов после ИИ требуется прием статинов, дозы которых подбираются индивидуально. Каротидная эндартерэктомия наиболее эффективна при выраженном стенозе (сужении 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне вовлеченного полушария в течение первых 3–7 дней с момента неинвалидизирующего ИИ. Представлены данные многоцентрового плацебо-контролируемого и открытых наблюдательных исследований по использованию метаболитического препарата Цитофлавина, который широко применяется в нашей стране при реабилитации больных ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реабилитация при ишемическом инсульте, нелекарственные методы профилактики инсульта, каротидная эндартерэктомия, антитромбоцитарные средства, антикоагулянты, статины, Цитофлавин.

Для цитирования: Парфенов В.А. Ведение больного после ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):51–57. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-5-51-57

Для корреспонденции: Парфенов В.А. — e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Финансирование. Статья спонсируется компанией ООО «НТФФ «ПОЛИСАН». Спонсор участвовал в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Информация об авторе

Парфенов В.А., <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

MANAGEMENT OF PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE

Parfenov V.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Rehabilitation and secondary prevention of ischemic stroke (IS) is the basis for the management of patients with ischemic stroke. The important role of non-drug methods of secondary prevention of IS should be noted: cessation of smoking and alcohol abuse, regular physical activity, proper nutrition, reduction of excess body weight. The normalization of blood pressure is one of the most effective areas of IS prevention. It is based on the regular intake of antihypertensive drugs in most cases. After noncardioembolic IS, antiplatelet agents are required: acetylsalicylic acid (ASA), clopidogrel, or a combination of dipyridamole and ASA. The possibility of taking a combination of clopidogrel and ASA for 21 days after IS with a subsequent switch to monotherapy with ASA or clopidogrel is discussed in patients with non-disabling IS. After cardioembolic IS, warfarin is required under the control of an international normalized ratio or with nonvalvular atrial fibrillation of new oral anticoagulants: apixaban, dabigatran or rivaroxaban. Most patients after IS require statins, and the doses are selected individually. Carotid endarterectomy is most effective in severe stenosis (narrowing of 70–99% of the diameter) of the internal carotid artery on the side of the involved hemisphere during the first 3–7 days after non-disabling IS. The data of multicenter placebo-controlled and open observational studies on the use of the metabolic drug Cytoflavin, which is widely used in our country in the rehabilitation of patients with IS, are presented.

Key words: ischemic stroke; rehabilitation in ischemic stroke; non-drug methods of stroke prevention; carotid endarterectomy; antiplatelet agents; anticoagulants; statins; Cytoflavin.

For citation: Parfenov V.A. Management of patients after ischemic stroke. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(5):51–57. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-5-51-57

For correspondence: Parfenov V.A. — e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Acknowledgements. The article is sponsored by the company LLC STDC POLISAN. The sponsor participated in the decision-making to submit the article for publication. Conflict of interests did not influence the study results. The author is fully and solely responsible for submitting the final version of the manuscript to print. The final version of the manuscript was approved by the author.

Information about author

Parfenov V.A., <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Received 19.08.20
Accepted 03.09.20

Общие вопросы ведения

Ведение больного после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) может существенно отличаться в зависимости от имеющихся его последствий [1]. В тех случаях, когда восстановились все функции, больному требуется только профилактика повторного инсульта. Если у больного сохраняются двигательные, речевые, когнитивные, эмоциональные и (или) другие нарушения, необходима реабилитация, которая может быть проведена в поликлинике по месту жительства или в специализированном центре реабилитации. В тех случаях, когда нет перспектив восстановления возникших расстройств в связи с их тяжестью, наличием тяжелых сочетанных заболеваний, требуется преимущественно уход, который можно осуществлять дома или в интернате под наблюдением медицинского персонала.

Риск повторного инсульта составляет ежегодно 3–5% у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ИИ [2], поэтому его профилактика — одно из ведущих направлений ведения пациента. Крайне важно, что большинство (80%) повторных инсультов можно предупредить, используя все возможные эффективные методы профилактики [3].

Двигательные нарушения — наиболее частое и тяжелое последствие ИИ, при этом ранняя активизация, вертикализация больного представляют одно из важнейших направлений реабилитации и позволяют избежать многих осложнений, связанных с пребыванием на постельном режиме [1, 4, 5]. Постоянная двигательная активность, включая ходьбу, остается ведущим направлением поддержания хорошего функционального состояния двигательных функций; использование ортопедических устройств (ортезов) на нижнюю конечность (при показаниях) увеличивает скорость ходьбы и улучшает походку [6].

Речевые нарушения встречается примерно у 20% больных, перенесших ИИ. Ведущее значение в терапии афазии имеют логопедические занятия [1, 4], дополнительный эффект дают ранние и интенсивные речевые упражнения [7]. Отмечена эффективность компьютерных форм тренировки речевых функций при афазии, что позволяет значительную часть лечения проводить в домашних условиях [8].

Когнитивные нарушения (КН) выявляются более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, и у каждого пятого пациента достигают степени деменции [9]. КН могут быть вызваны не только перенесенным ИИ, но и предшествующим клинически явным

или «немым» инсультом, поражением белого вещества головного мозга (лейкоареоз) и (или) дегенеративным заболеванием — болезнью Альцгеймера [10].

Профилактика прогрессирования КН основывается на профилактике повторного инсульта. Рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность, когнитивный тренинг. В случае деменции можно использовать ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепизил, ривастигмин) и акатинола мемантин (по 20 мг в сутки), которые наиболее эффективны при сочетанной болезни Альцгеймера [11, 12].

Сочетание ранней реабилитации и вторичной профилактики составляет основу ведения больных, перенесших ИИ, и позволяет улучшить функциональное состояние пациента, предупредить повторные сердечно-сосудистые события, повысить качество жизни пациентов.

Нелекарственные методы профилактики ИИ

Отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет сопровождается постепенным существенным снижением риска инсульта, что эффективно даже у пожилых людей (старше 65 лет) с длительным стажем курения [13]. Чтобы предотвратить один повторный ИИ, достаточно, чтобы четверо больных, перенесших ИИ, отказались от дальнейшего курения [1].

Прекращение злоупотребления алкоголем постепенно снижает риск развития первого и повторного инсульта у бывших алкоголиков, при сосудистых КН улучшает когнитивные функции [14].

Регулярная физическая активность направлена на тренировку сердечно-сосудистой системы и/или силы мышц, улучшение функциональных способностей пациента — она снижает риск развития как инсульта, так и КН [15]. Если вследствие двигательных нарушений или других причин пациент не может передвигаться, рекомендуется регулярный комплекс физических упражнений в домашних условиях, желательно под наблюдением специалиста по лечебной гимнастике.

Правильное питание играет важную роль в предупреждении многих связанных с возрастом заболеваний. Предполагается, что использование в большом количестве фруктов и овощей, растительного масла, морских продуктов и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином, снижает риск развития инсульта; целесообразно использование средиземноморской диеты и содержащих антиоксиданты продуктов [1].

Снижение избыточной массы тела рекомендуется для профилактики повторного ИИ, потому что ожирение, особенно абдоминальное, считается фактором риска, однако нет ни одного большого исследования, в котором было показано, что снижение избыточной массы тела уменьшает риск развития инсульта [16]. Рекомендуется поддержание нормальной массы тела (индекс от 18,5 до 24,9 кг/м²) и объема окружности живота (≤ 88 см у женщин и ≤ 102 см у мужчин), чего можно достигнуть путем снижения калорийности питания и увеличения физической активности [16].

Лекарственные методы вторичной профилактики ИИ

Нормализация артериального давления (АД) представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта. Однако у пациентов, перенесших ИИ, стратегия значительного снижения систолического АД (< 125 мм рт. ст.) не имеет убедительных преимуществ в отношении когнитивных функций над его умеренным (< 140 мм рт. ст.) снижением [17].

Один из последних Кокрановских анализов, посвященных оценке эффективности антигипертензивных средств для вторичной профилактики ИИ, показал, что антигипертензивная терапия ассоциируется со снижением риска развития повторного инсульта — относительный риск развития (ОРР) 0,81, основных сосудистых событий (ОРР 0,9) и деменции (ОРР 0,88) [18]. При этом снижение риска инсульта наиболее часто регистрировалось, когда в качестве лекарственных средств использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или диуретики. Отмечено, что значительное снижение АД ассоциируется с более существенным снижением риска инсульта (ОРР 0,8) и основных сосудистых событий (ОРР 0,58), однако нельзя обозначить оптимальный уровень снижения АД [18].

Нормализация АД может быть достигнута у большинства больных, но в значительной части случаев это требует комбинации двух и более лекарственных средств. Выбор конкретного лекарственного средства или их комбинации определяется индивидуально с учетом их переносимости и сочетанных заболеваний. Основную роль в профилактике развития ИИ играет стойкая нормализация АД, при этом большое значение имеют образовательные программы для пациентов и их близких о том, как добиться стойкого и существенного снижения АД [19].

Антитромботическая терапия основывается на патогенетическом механизме ТИА или ИИ. Если пациент перенес некардиоэмболический ИИ (атеротромботический, лакунарный и ИИ с неясной причиной), рекомендуются антитромбоцитарные средства, в случае перенесенного кардиоэмболического инсульта — пероральные антикоагулянты [1, 4, 20].

В нашей стране для профилактики повторного ИИ рекомендуются следующие антитромбоцитарные препараты: ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, дипиридамола. В некоторых странах, особенно в Азии, широко применяется цилостазол [21], который в нашей стране рекомендуется преи-

мущественно для лечения перемежающейся хромоты, но не для вторичной профилактики ИИ.

АСК — наиболее известное и широко применяемое антитромбоцитарное средство для вторичной профилактики ИИ [22]. Метаанализ нескольких рандомизированных исследований показал, что регулярный прием аспирина снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти в среднем на 13%, риск развития нефатального инсульта — на 28% и фатального инсульта — на 16% [23]. АСК в дозе 75–150 мг наиболее часто используется для вторичной профилактики ИИ.

Клопидогрел по 75 мг в сутки несколько реже, чем АСК, вызывает осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (1,99% против 2,66%) и кровотечения (15% против 17,6%) [24]. Преимущество клопидогрела над аспирином наиболее значительно у больных с сахарным диабетом, клиническими проявлениями атеросклероза в разных сосудистых бассейнах.

Дипиридамола — антитромбоцитарное средство, которое в настоящее время используется в комбинации с АСК (200 мг дипиридамола замедленного высвобождения и 25 мг АСК два раза в сутки) для вторичной профилактики ИИ. Преимущество этой комбинации над АСК показано в исследованиях ESPS-2 [25] и ESPRIT [26], по мнению европейских экспертов, ее применение более эффективно, чем прием одной АСК [1].

Выбор антитромбоцитарного средства определяется индивидуально с учетом сочетанных заболеваний, стоимости и переносимости лекарства [4]. АСК — самый дешевый препарат; назначение клопидогрела или комбинации дипиридамола замедленного высвобождения с АСК вместо одной АСК целесообразно во всех случаях вторичной профилактики ИИ при возможности длительного лечения этими лекарственными средствами [1].

Комбинация клопидогрела и АСК рекомендуется экспертами США в течение первых 3 недель с момента развития ТИА или ИИ с небольшой степенью инвалидизации [4]. В дальнейшем показан переход на монотерапию АСК или клопидогрелом. Один из последних метаанализов показывает, что комбинация клопидогрела и АСК наиболее оптимальна (высокая эффективность и низкий риск геморрагических осложнений) в течение 21 или даже 10 дней, в дальнейшем рекомендуется переход на терапию АСК или клопидогрелом [27].

В последние годы показаны высокая эффективность и безопасность цилостазола, используемого как в виде монотерапии, так и в комбинации с АСК, однако при этом отмечается необходимость дальнейших исследований в азиатской популяции эффективности этого препарата [21].

Применение антикоагулянта антагониста витамина К варфарина рекомендуется для вторичной профилактики ИИ пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), внутрижелудочковым тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, связанной с риском кардиальной эмбо-

лии [1, 4, 20]. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение, которое поддерживают на уровне 2–3,5.

При неклапанной ФП новые пероральные (прямые) антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) предпочтительнее варфарина при начале терапии с целью вторичной профилактики ИИ [28]. Новые пероральные антикоагулянты обычно назначаются через 4–14 дней с момента развития ИИ или сразу после ТИА [1, 4, 20].

Статины рекомендуются после перенесенного некардиоэмболического ИИ или ТИА [1, 4, 20]. Дозы статинов подбираются индивидуально, чтобы снизить уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 1,8–2,5 ммоль/л. У пациентов, перенесших ИИ, стратегия значительного снижения ($< 1,3$ ммоль/л) ХС ЛПНП более эффективна в отношении когнитивных функций, чем его умеренное (до 3 ммоль/л) снижение [29]. Постоянный прием статинов в больших дозах в большинстве случаев не вызывает существенных побочных эффектов [30, 31].

Один из последних метаанализов, посвященных оценке применения статинов для вторичной профилактики ИИ, показал, что использование статинов ассоциируется со снижением риска развития ИИ или ТИА (ОРР 0,81), сердечно-сосудистых заболеваний (ОРР 0,75) [31]. Отмечено, что применение статинов не ассоциируется со снижением смертности и частоты развития всех инсультов вследствие увеличения частоты геморрагического инсульта. Нет данных о преимуществах одного из статинов (аторвастатин, симвастатин, розувастатин) над другими у больных, перенесших ИИ.

Хирургические методы профилактики повторного ИИ

Хирургические методы терапии обсуждаются у больных с атеротромботическим подтипом ИИ или ТИА для профилактики повторного ИИ [1, 4, 20]. Выбор одного из двух возможных вмешательств — каротидной эндартерэктомии или стентирования — осуществляется сосудистыми хирургами с учетом индивидуальных клинических особенностей пациента.

Хирургические методы лечения возможны примерно у 10–20% больных, которые перенесли ТИА или ИИ без существенной инвалидности и имеют существенный стеноз (сужение $> 70\%$ диаметра) внутренней сонной артерии (ВСА) [32]. Каротидная эндартерэктомия показана при выраженном стенозе (сужении 70–99% диаметра) ВСА на стороне вовлеченного полушария в первые 2 недели, если нет существенной инвалидности или других противопоказаний [20]. В последнем руководстве, подготовленном экспертами США, проведение каротидной эндартерэктомии рекомендуется в первые 3–7 дней с момента инсульта [4].

Каротидная эндартерэктомия может быть использована у пациентов, перенесших ТИА или ИИ, и при умеренной степени (сужении 50–69% диаметра) стеноза ВСА [33], особенно в случае дополнительных факторов ИИ, при умеренной степени стеноза ВСА

на стороне вовлеченного полушария проведение данного вмешательства не рекомендуется [33]

Применение Цитофлавина

В нашей стране у пациентов, перенесших ИИ, в период реабилитации используются различные лекарственные средства. Среди них одним из наиболее часто используемых лекарственных средств является Цитофлавин.

Цитофлавин представляет комплексную субстратную композицию из янтарной кислоты, рибоксина, и 2 коферментов — рибофлавина (В2) и никотинамида (РР), что позволяет улучшать усвоение кислорода и стабилизировать метаболическую активность центральной нервной системы [34]. Цитофлавин выпускается в виде раствора по 5 и 10 мл для внутривенного введения и таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Препарат не рекомендуется в возрасте до 18 лет, требуется осторожность при его использовании у пациентов, страдающих болезнями органов пищеварения (эрозии, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастриты и дуодениты, в стадии обострения), артериальной гипотензией, нефролитиазом, подагрой, гиперурикемией.

В 2017 г. опубликованы результаты применения Цитофлавина при различных неврологических заболеваниях, преимущественно в остром периоде инсульта и при его последствиях [35]. Базу данных составили 186 статей, которые были опубликованы в 2002–2015 гг. и посвящены оценке клинической эффективности парентерального введения Цитофлавина при лечении пациентов с заболеваниями нервной системы. Для дальнейшего анализа авторами были отобраны статьи, в которых в исследования включались не менее 20 пациентов, применялись критерии включения-исключения, рандомизация пациентов в группы сравнения, отслеживание не менее чем у 80% пациентов исходов в группах сравнения в виде частот (%) по конечным (увеличение выживания, снижение частоты осложнений, инвалидизации, повышение качества жизни, снижение тяжести конкретных симптомов заболевания) или суррогатным (благоприятные сдвиги в значениях клинико-лабораторных показателей) точкам оценки эффективности. На этом основании была выделена 21 статья — их анализ показал эффективность и безопасность применения Цитофлавина при различных неврологических заболеваниях.

В 2006 г. опубликованы результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования Цитофлавина у 300 больных, перенесших ИИ [36]. В раннем восстановительном периоде ИИ (через месяц с момента заболевания) 150 пациентов получали базовую терапию (антигипертензивные средства, 100 мг Тромбо АСС) и Цитофлавин в виде 10 внутривенных введений по 10 мл, 150 — пациентов базовую терапию и плацебо в виде 10 внутривенных введений по 10 мл. Для оценки инвалидности использовалась шкала Бартел, для оценки качества жизни — шкала SF 36, для оценки когнитивных функций — краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), запоминание 10 слов, проба Шульте и другие тесты. Через месяц после начала лечения в группе Цитофлавина отмечено достоверное

преимущество ($p \leq 0,05$) над группой плацебо в виде меньшей степени инвалидности по шкале Бартел, более высокого качества жизни, более высокого среднего балла по КШОПС ($24,1 \pm 5,2$ и $21,4 \pm 4,4$ балла), лучшей беглости речи ($5,9 \pm 1,2$ и $4,9 \pm 0,9$ слов), более быстрого выполнения пробы Шульте (86 ± 29 и 91 ± 37 секунд). Побочные эффекты (преимущественно аллергическая реакция в виде крапивницы, головная боль, металлический вкус во рту) отмечены в 8,7% случаев в группе Цитофлавина и в 4% в группе плацебо, они были в легкой степени, быстро регрессировали и не привели к отмене лечения. Авторы сделали заключение об эффективности и безопасности применения Цитофлавина при реабилитации больных в раннем восстановительном периоде ИИ.

В 2014 г. опубликованы результаты лечения 1450 пациентов (770 женщин и 680 мужчин, средний возраст 68,5 года), перенесших ИИ [37]. Пациенты были разделены на две группы, которые не отличались по возрасту, полу, степени выраженности неврологических и эмоциональных нарушений, уровню бытовой адаптации, качеству жизни. 725 пациентов получали базовую терапию и Цитофлавин, который назначался в 1-й и 6-й месяцы с момента развития ИИ в виде внутривенных введений по 10 мл в течение 15 дней. Остальные 725 пациентов получали только базовую терапию, которая не отличалась от группы Цитофлавина. Через 7 месяцев лечения в группе пациентов, принимавших Цитофлавин, отмечено достоверное улучшение восстановления, которое оценивалось при помощи индекса Бартел, шкалы Линдмарка и скандинавской шкалы инсульта. Использование Цитофлавина способствовало улучшению эмоционального состояния пациентов, при его использовании через 7 месяцев от начала лечения у 71,7% пациентов не отмечалось депрессии, а при ее наличии преобладала легкая форма. В группе пациентов, которые не принимали Цитофлавин, депрессивные нарушения встречались чаще и носили более тяжелый характер. В группе Цитофлавина через 7 месяцев от начала лечения отмечено и достоверное повышение качества жизни, минимальное снижение качества жизни отмечено у 78,5% больных, получавших Цитофлавин, и только у 35,2% пациентов в группе сравнения ($p < 0,05$). Авторы сделали заключение, что применение Цитофлавина в процессе реабилитации пациентов, перенесших ИИ, эффективно, оно способствует восстановлению утраченных функций, повышает уровень социально-бытовой адаптации, эмоциональное состояние и качество жизни.

В 2019 г. опубликованы результаты лечения 60 пациентов (средний возраст $57,5 \pm 6,3$ года), перенесших ИИ в бассейнах правой или левой средней мозговой артерии в период от 3 до 12 месяцев (в среднем $5,6 \pm 2,2$ месяца) [38]. Методом рандомизации 30 пациентов (средний возраст $58,3 \pm 7,2$ года) в дополнение к базисной терапии получали Цитофлавин по схеме: первые 10 дней внутривенно по 10 мл, затем в течение 25 дней перорально по 2 таблетки 2 раза в день. 30 пациентов (средний возраст $56,7 \pm 6,4$ года) получали только базовую терапию. В группе Цитофлавина отмечено достоверное уменьшение выраженности неврологиче-

ского дефицита (по шкале NIHSS) с $12,3 \pm 6,3$ балла до $7,4 \pm 3,2$ балла, в группе сравнения с $11,9 \pm 4,7$ балла до $9,5 \pm 4,3$ балла. В группе Цитофлавина выявлено достоверное улучшение показателей повседневной активности по шкале Бартел с $42,5 \pm 7,5$ балла до $68,3 \pm 6,2$ балла, в группе сравнения с $43,7 \pm 4,5$ балла до $52,8 \pm 5,7$ балла. Побочные эффекты наблюдались только у 3 (10,0%) пациентов в самом начале использования Цитофлавина в виде чувства жара (3 пациента), покраснения лица и кистей (2 пациента) и потливости (1 пациент). Побочные эффекты длились не более 15 минут и проходили самостоятельно, не требуя какой-либо дополнительной коррекции. Авторы сделали заключение об эффективности и безопасности применения Цитофлавина у пациентов, перенесших ИИ.

В 2020 г. опубликованы результаты применения Цитофлавина у 100 пациентов (50 женщин и 50 мужчин в возрасте от 18 до 85 лет) в раннем восстановительном периоде ИИ (14–21-е сутки от момента ИИ) [39]. Динамику неврологических нарушений оценивали по шкале NIHSS, функциональные возможности — по шкале Рэнкина, индексу мобильности Ривермид, тесту на толерантность к физическим нагрузкам, когнитивные функции — по КШОПС. 50 пациентов (24 женщины, 26 мужчин, средний возраст $69,2 \pm 5,2$ года) помимо стандартной схемы реабилитации получали внутривенные введения Цитофлавина по 20,0 мл в течение 14 суток. Остальные 50 пациентов (26 женщин и 24 мужчины, средний возраст $70,1 \pm 5,7$ года) получали полный объем стандартных реабилитационных мероприятий. Включение Цитофлавина в схему реабилитации пациентов с ИИ повысило эффективность лечения, что проявилось уменьшением выраженности неврологических нарушений (по шкале NIHSS) на 17,6% в группе Цитофлавина против 10,8% в группе сравнения ($p < 0,05$), увеличением баллов по КШОС на 5,8% против 1,6% соответственно ($p < 0,05$). Применение Цитофлавина показало более выраженную положительную динамику у пациентов с более тяжелым функциональным статусом (с оценкой состояния по шкале Рэнкина 5 баллов) в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам (1,6 и 1,3 раза соответственно) ($p < 0,001$).

Применение Цитофлавина в период предоперационной подготовки может улучшить результаты каротидной эндартерэктомии [40]. У 143 пациентов изучалась эффективность нейропротективной терапии при каротидной эндартерэктомии без использования внутреннего шунта. 45 пациентов (средний возраст $62,4 \pm 3,5$ года, 30 пациентов после ИИ) получали стандартные средства: краниальную гипотермию, барбитураты (1 г в течение вмешательства), медикаментозную артериальную гипертензию (поддержание систолического АД на уровне 160–180 мм рт. ст.). 48 пациентам (средний возраст $63,2 \pm 4,7$ года, 28 пациентов после ИИ) дополнительно вводился Актовегин в дозе 1000 мг до пережатия сосуда и в течение всего периода ишемии головного мозга. 50 пациентам (средний возраст $61,5 \pm 3,7$ года, 32 пациента после ИИ) дополнительно вводился Цитофлавин в объеме 10 мл. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по основным характеристикам.

ставимы по основным параметрам, влияющим на исход оперативного вмешательства. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) возникли в 8,9% случаев в группе без нейропротекции, в 6,3% — в группе Актовегина и в 4,0% — в группе Цитофлавина. Тяжелые ОНМК развились в группе без нейропротективной терапии в 2 (4,44%) случаях и закончились летальным исходом, тогда как летальных исходов, обусловленных ОНМК, не было в группах Актовегина и Цитофлавина. В группе без нейропротективной терапии выраженность неврологического дефицита усиливалась в раннем послеоперационном периоде (1-е сутки), однако в дальнейшем отмечались восстановление неврологических показателей и улучшение когнитивных функций по КШОПС. При использовании нейропротективной терапии негативные эффекты были менее выражены, при этом наиболее выраженный нейропротективный эффект наблюдался при использовании Цитофлавина.

Таким образом, при ведении больного, перенесшего ИИ, необходимы ранняя реабилитация и постоянная, в большинстве случаев пожизненная, профилактика повторного ИИ. Большое значение имеет использование всех возможных методов нелекарственной (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая активность, правильное питание, снижение избыточной массы тела) и лекарственной профилактики (антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины) что позволяет предупредить большинство возможных инсультов.

Финансирование. Статья спонсируется компанией ООО «НТФФ «ПОЛИСАН». Спонсор участвовал в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc. Dis.* 2008;25:457–507. <https://doi.org/10.1159/000131083>
- Amarencu P., Lavallée P.C., Labreuche J., Albers G.W., Bornstein N.M., Canhão P. et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(16):1533–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412981>
- Hackam D.G., Spence J.D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke.* 2007;38(6):1881–5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.475525>
- Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000001581> LinkGoogle Scholar
- Рамазанов Г.Р., Завалий Л.Б., Семенов Л.Л., Абудеев С.А., Птицын А.О., Чукина Е.А. и др. Программа прогрессивной ранней реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. *Российский неврологический журнал.* 2020;25(3):17–25. [Ramazanov G.R., Zavaliy L.B., Semenov L.L., Abudeev S.A., Ptitsyn A.O., Chukina E.A. et al. Progressive Early Rehabilitation Program Applied to Patients with Acute Cerebrovascular Accident. *Russian neurological journal.* 2020;25(3):17–25. (In Russian)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-3-17-25>
- Tyson S.F., Kent P.M. Orthotic devices after stroke and other non-progressive cerebral brain lesions. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;CD 006187. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006187.pub2>
- Carter A.R., Connor L.T., Dromerick A.W. Rehabilitation After Stroke: Current State of the Science. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010;10:158–166. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0091-9>
- Manheim L.M., Halper A.S., Cherney L. Patient-reported changes in communication after computer-based script training for aphasia. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009;90:623–627. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.10.022>
- Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.Р. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):37–42. [Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A., Kozlov V.V., Kabaeva A.R. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):37–42. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-37-42>
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. Третье издание. М.: «МЕДпресс-информ»; 2011:264. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. Dementia. Guide for doctors. Third edition. M.: «MEDpress-inform»; 2011:264. (In Russian)].
- Herrmann N., Lanctôt K.L., Hogan D.B. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res. Ther.* 2013;5(1):S5. <https://doi.org/10.1186/alzrt201>
- Кулеш А.А., Шестаков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению большого нейрокогнитивного расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(4):4–9. [Kulesh A.A., Shestakov V.V. Current approaches to diagnosing and treating major neurocognitive disorder. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(4):4–9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-4-9>
- Lam T.H., Li Z.B., Ho S.Y. et al. Smoking, quitting, and mortality in an elderly cohort of 56,000 Hong Kong Chinese. *Tob. Control.* 2007;16:182–189. <https://doi.org/10.1136/tc.2006.019505>
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2014;28(3):206–218. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>
- Barnes J.N. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv. Physiol. Educ.* 2015;39(2):55–62. <https://doi.org/10.1152/advan.00101.2014>
- Baumgartner R., Oesch L., Sarikaya H. Obesity Paradox and Stroke. *Praxis (Bern).* 2016;105(14):835–41. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002408>
- Bath P.M., Scutt P., Blackburn D.J. et al. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: Main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2017;12(1):e0164608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164608>. eCollection 2017
- Zonneveld T.P., Richard E., Vergouwen M.D.I., Nederkoorn P.J., de Haan R., Roos Y.B., Kruijdt N.D. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;7(7):CD007858. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007858.pub2>
- Bridgwood B., Lager K.E., Mistri A.K., Khunti K., Wilson A.D., Modi P. Interventions for improving modifiable risk factor

- Поступила 19.08.20
Принята к печати 03.09.20