Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения

Г.Е.Иванова[1], Е.В.Мельникова[✉2,3], А.А.Шмонин[2–4], Н.А.Шамалов[1], Л.В.Стаховская[1], К.С.Мешкова[1]

[1]ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
[2]ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;
[3]СПб ГБУЗ Городская больница №26. 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2;
[4]ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Статья содержит обзор основных направлений медикаментозной поддержки реабилитационного процесса. Приведены основные группы лекарственных средств, используемых в реабилитации: в рамках вторичной профилактики, нейропротекции, лечения тревоги и депрессии, терапии спастичности, когнитивных нарушений, боли, тромболизиса. Описано, как реабилитационная мультидисципланарная бригада может повысить эффективность медикаментозной терапии.
Ключевые слова: инсульт, реабилитация, фармакотерапия, медикаментозная поддержка, факторы среды, Международная классификация функционирования.
✉melnikovae2002@mail.ru
Для цитирования: Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. и др. Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения. Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 20–24.

Medication support of the rehabilitation process in acute cerebral circulatory disorders

G.E.Ivanova[1], E.V.Melnikova[✉2,3], A.A.Shmonin[2–4], N.A.Shamalov[1], L.V.Stakhovskaya[1], K.S.Meshkova[1]

[1]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;
[2]I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;
[3]Clinical hospital №26. 196247, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kostiushko, d. 2;
[4]V.A.Almazov Northwestern federal medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

The article is a review of medical support in the rehabilitation process. The main groups of drugs used in rehabilitation: secondary prevention, neuroprotection, treatment of anxiety and depression, spasticity therapy, cognitive impairment, pain, thrombolysis. Described as multidisciplinary rehabilitation team can increase the effectiveness of drug therapy.
Key words: stroke, rehabilitation, pharmacotherapy, medication support, environmental factors, International Classification of Functioning
✉melnikovae2002@mail.ru
For citation: Ivanova G.E., Mel'nikova E.V., Shmonin A.A. et al. Medication support of the rehabilitation process in acute cerebral circulatory disorders. Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 20–24.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – одна из серьезнейших причин инвалидизации и смертности. Инсульт занимает 2-е место по частоте смертельных случаев от болезней системы кровообращения в Российской Федерации. Инвалидизация после перенесенного инсульта высока и достигает 3,2 на 10 тыс. населения, занимая 1-е место среди всех причин первичной инвалидизации, только 20% выживших в состоянии вернуться к работе [7, 8, 24].

Международный опыт показывает, что успех в профилактике, лечении и восстановлении пациентов после перенесенного инсульта возможен при системном подходе с использованием координированного комплекса мер, основными из которых являются внедрение эффективных профилактических программ и совершенствование системы медицинской помощи при инсульте. Важнейшей частью медицинской помощи при нарушениях мозгового кровообращения является реабилитация [7, 9, 24].

Целью реабилитации является восстановление самостоятельности и трудоспособности, повышение качества жизни больного, а также, насколько это возможно, уменьшение ограничений его активности, повышение резервов участия в актуальной жизни, способствование благоприятному воздействию окружающей среды и нейтрализация факторов риска [7, 24].

Лечение ОНМК предусматривает применение целого комплекса медицинских методов, в том числе и медикаментозной поддержки, на всех этапах реабилитационного процесса, начиная с острейшего периода заболевания, когда во многом определяется реабилитационный потенциал пациента. Учитывая интегральный характер реабилитационного процесса, его мультидисциплинарный характер, медикаментозная поддержка реабилитации включает в себя позиции базисной терапии, специфического лечения, вторичной профилактики, лечения осложнений инсульта в остром периоде и коррекцию постинсультных состояний. Разумеется, медикаментозная составляющая реабилитационного процесса является одной из важнейших, но все-таки частей, и не может обеспечить полного успеха в восстановлении структуры, функции, активности и участия без физических методов лечения, мер педагогического, профессионального и социального характера. Хочется также напомнить, что медикаментозная терапия, применение разных препаратов с точки зрения Международной классификации функционирования (МКФ) является проявлением воздействия внешней среды. Таким образом, медикаменты являются факторами внешней среды, и задача врача-реабилитолога – обеспечить, чтобы эти факторы поддерживали реабилитационный процесс [9].

В МКФ фармакотерапия зашифрована в доменах второго уровня – «e110. Продукты или вещества для персонального потребления» и домене третьего уровня – «e1101. Лекарственные вещества». Оценка роли лекарств, как и всех факторов среды, осуществляется по шкале от -4 до +4 баллов. То есть оценка «-4» свидетельствует о негативном влиянии медикаментозной терапии на функционирование пациента. Оценка «0» баллов показывает отсутствие влияния препаратов на ход реабилитационного процесса,

а оценка «+4» говорит о том, что препараты являются пособниками реабилитационного процесса. С позиций реабилитации лекарства могут оказывать разное влияние. Так, например, варфарин при правильном использовании может значимо снижать риски инсульта у пациентов с мерцательной аритмией, но при передозировке или нерегулярном приеме – вызвать жизнеугрожающие состояния. В случае, если оценка находится в категории «–» или «0», реабилитационная команда вносит данный домен в реабилитационный диагноз. Характер реабилитационных интервенций может быть направлен не только на индивидуализированный подбор лекарств по инструкции или рекомендациям, но и работу с пациентом и его родственниками [9].

Способы повышения приверженности терапии в процессе реабилитации:

- Информирование пациента о назначаемой терапии, как о плейотропных эффектах, так и о нежелательных явлениях.
- Упрощение или модификация схемы терапии.
- Выработка навыка и привычки приема лекарств.
- Использование дневников и специальных программ для компьютера или смартфона.
- Поиск мотивации для приема терапии.

Таким образом, в реабилитации с доменом «e1101. Лекарственные вещества» может работать не только врач, но и психолог или эрготерапевт.

Терапия инсульта

Эффективная базисная терапия инсульта, направленная на обеспечение оптимального уровня функционирования физиологических систем для предупреждения и лечения нарушений дыхания, купирования нарушений центральной гемодинамики с мониторированием и коррекцией уровня оксигенации, артериального давления (АД), сердечной деятельности, основных параметров гомеостаза, является основой для формирования реабилитационного потенциала пациента. Медикаментозные вмешательства базисной терапии включают в себя коррекцию гемодинамики (с обязательным учетом действующих рекомендаций по ведению пациентов с ОНМК). Для коррекции артериальной гипертензии могут использоваться гипотензивные средства (лабеталол или никардипин). При диастолической гипертензии более 140 мм рт. ст. возможно осторожное внутривенное применение нитропруссида натрия (противопоказание – внутричерепная гипертензия). При системной артериальной гипотензии могут назначаться вазопрессоры. Выбор препарата индивидуален, но в любом случае такой терапии требуется постоянный контроль АД и электрокардиографии [7, 20].

Важно обеспечить нормальный баланс жидкости и электролитов. Это достигается коррекцией гиповолемии с учетом суточной потребности жидкости в форме инфузии или энтерально. Коррекция нарушений сердечного ритма, влияющих на ударный объем и снижающих толерантность к инфузионной терапии, проводится на основании соответствующих клинических рекомендаций.

Коррекция уровня глюкозы крови при гипогликемии проводится внутривенным введением 40% раствора глюкозы 20–40 мл, при необходимости инфузией 5% раствора глюкозы под контролем гликемии. Гипергликемия выше 11 ммоль/л корригируется внутримышечными инъекциями простого инсулина в индивидуальном режиме 4–6 ЕД через 4–6 раз в сутки до достижения нормогликемии. Больным с инсулинозависимым сахарным диабетом, получавшим пролонгированные формы инсулина, таковые заменяют на простой инсулин.

При гипертермии более 38°С назначают антипиретики (парацетамол) в дополнение к физическим методам снижения температуры.

Специфическая терапия, как и базисная, во многом определяет реабилитационный потенциал пациента, переносящего ОНМК. К специфической терапии ишемического инсульта (ИИ) относится реперфузионная терапия – с использованием тромболитических средств (в настоящее время для церебрального тромболизиса применяется рекомбинантный тканевой активатор плазминогена – альтеплаза), а также антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота – АСК в дозе 325 мг в течение 24–48 ч от начала инсульта) [7, 16, 20, 28]. Специфической медикаментозной терапии геморрагического инсульта в настоящее время не разработано.

В острейшем и остром периоде ОНМК возможно развитие отека мозга, для борьбы с которым применяются гиперосмолярные препараты (при соблюдении определенных условий: не допускать гиповолемии, не использовать при гиперосмолярности или гипотензии, а также почечной и декомпенсированной сердечной недостаточности). Гиперосмолярные препараты – маннитол (маннит), раствор натрия хлорида 3–10%, 10% глицерин [7, 20].

Седативные средства в острейшем периоде заболевания могут быть необходимы для обеспечения реанимационного ведения пациента, в том числе для обеспечения эффективной респираторной поддержки. Современные требования к седативным средствам: должны обладать коротким действием, не должны вызывать серьезных гемодинамических расстройств. Возможные комбинации седативных препаратов: мидазолам (дормикум) или диазепам (реланиум) + кетамин (кеталар, кетамина гидрохлорид), дроперидол + кетамин (кеталар, кетамина гидрохлорид), барбитураты (тиопентал натрия или гексенал) + кетамин (кеталар, кетамина гидрохлорид), тримеперидин (промедол) + мидазолам (дормикум), пропофол (диприван) + фентанил. Сложным вопросом является фармакологическая регуляция мозгового кровотока, с целью снижения потребностей мозга в O_2 и нутриентах с соответствующим снижением кровотока и кровенаполнения – барбитураты, пропофол (диприван), «терапия отчаяния» – барбитуровая кома [7, 20].

Медикаментозная терапия и профилактика осложнений инсульта исключительно важны, поскольку подобные осложнения опасны для жизни пациента и могут перечеркнуть все реабилитационные усилия. Профилактика осложнений инсульта должна быть начата максимально рано, она включает в себя широкий спектр немедикаментозных методов, что же касается медикаментозной поддержки – это лечение возникших пневмонии или инфекции мочевыводящих путей (антибиотикотерапия в соответствии с чувствительностью возбудителя), профилактика тромбоэмболических осложнений, прежде всего тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен нижних конечностей (применение низких доз гепарина или низкомолекулярных гепаринов), коррекция психомоторного возбуждения (седативные и антипсихотические средства), стандартная противосудорожная терапия пациентам с активной эпилепсией, перенесшим инсульт, пациентам в коме, у которых мониторинг электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявляет эпилептиформную активность, пациентам с инсультом, у которых произошли повторные приступы (цель терапии – не прекращение судорожных приступов, а полное подавление эпилептиформной активности на ЭЭГ). В профилактических целях (до развития осложнений) антибактериальные препараты и антиконвульсанты не используются [7, 20].

Место нейропротекции

В реабилитационном процессе большая роль может принадлежать нейроцитопротекции. Нейроцитопротекция – любая стратегия (или комбинация стратегий), препятствующая или замедляющая повреждение ткани мозга,

способствующая морфологическому, метаболическому и функциональному восстановлению нейронов и их окружения. Разумеется, из всех нейропротективных стратегий медикаментозные подходы являются наиболее разработанными. Основные направления нейропротекции связаны с восстановлением клеток ишемической полутени и стимуляцией репаративных процессов. Недавно опубликованы результаты исследований, в которых ряд фармакологических средств продемонстрировал обнадеживающие результаты в отношении восстановления движения в верхней конечности, восстановления когнитивных функций. Работа по изучению эффектов нейропротекторов при ОНМК продолжается. Есть серьезные основания полагать, что именно реабилитационный подход позволит этому направлению получить результаты высокого класса и уровня доказательности в клинических исследованиях препаратов [41].

При ОНМК в качестве нейроцитопротекторов могут рассматриваться магния сульфат (блокатор возбуждающих аминокислот, блокатор кальциевых каналов), тиоктовая (α-липоевая) кислота (выполняет функции кофермента в митохондриях, в патологических условиях имеет свойство «ловушки» свободных радикалов), глицин (аминокислота, центральный нейромедиатор тормозного типа), Семакс (синтетический аналог фрагмента адренокортикотропного гормона, регуляторный пептид), церебролизин (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи, часть из которых обладает структурным и функциональным сходством с нейротрофическими факторами), Кортексин (комплекс полипептидов и нейромедиаторов, выделенных из головного мозга скота), цитиколин (донатор холина для синтеза ацетилхолина, незаменимый метаболит для синтеза мембранных фосфолипидов), Актовегин (высокоочищенный гемодиализат крови телят – активирует ферменты окислительного фосфорелирования, ускоряет распад продуктов анаэробного гликолиза, способствует утилизации глюкозы), холина альфосцерат (участие в синтезе ацетилхолина, положительное действие на нейротрансмиссию, синтез мембранного фосфолипида), мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат – ингибитор свободнорадикальных процессов и мембранопротектор), цитофлавин (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) – препарат, фармакологические эффекты которого обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата компонентов (янтарная кислота, рибофлавин, никотинамид, инозин) [3–6, 10–15, 17–19, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 33–37].

В настоящий момент рассматривается новое направление для использования нейропротекторов – стимуляция нейропластичности. Предполагается, что если комбинировать нейропротективную и физическую терапию, то можно обеспечить оптимальный эффект. В качестве средств стимуляции нейропластичности при очаговом поражении головного мозга следует рассматривать амантадины (препараты, стимулирующие выброс дофамина в синаптической щели), леводопу (предшественники дофамина), пирибедил (агонисты дофаминовых рецепторов), флувоксамин и эсциталопрам (агонисты Sigma-1-рецепторов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), Церебролизин, Цитиколин, Актовегин, Семакс и Селанк [2–6, 10–15, 22, 23, 26, 33, 37]. Методология использования препаратов для стимуляции нейропластичности в настоящий момент разрабатывается. Лекарственные средства проходят стадию клинических исследований. Данное направление рассматривается как одно из перспективных в реабилитации.

Не рекомендованы к применению в острейшем и остром периоде ИИ препараты, способствующие истощению нейронов или вызывающие синдром обкрадывания. Использование таких препаратов потенциально снижает реабилитационный потенциал и ухудшает прогноз. К таким препаратам относятся ноотропы и сосудистые средства (пирацетам, винпоцетин, эуфиллин, пентоксифиллин, ницерголин).

Вторичная профилактика

Трудно переоценить значение эффективной вторичной профилактики в реабилитационном процессе. Любые усилия по восстановлению пациента могут оказаться напрасными при ее отсутствии. У пациентов, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), риск развития повторных инсультов повышен почти в 10 раз и составляет около 25–30%. Основные направления вторичной профилактики ИИ включают как нелекарственные методы (коррекция факторов риска, модификация образа жизни), так и лекарственную терапию (антигипертензивные, антитромботические средства, статины) и хирургические методы лечения [20, 31, 32, 38–40].

В антигипертензивной терапии могут быть использованы разные классы антигипертензивных средств с учетом индивидуальных особенностей; рекомендуется включение в терапию диуретиков, комбинации диуретика и ингибитора ангиотензипревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II (эпросартан) [7, 20, 31].

При некардиоэмболическом инсульте (атеротромботическом, лакунарном и инсульте с неясной причиной) рекомендуются антитромбоцитарные средства, при кардиоэмболическом инсульте – непрямые антикоагулянты (класс I, уровень A). Если при кардиоэмболическом инсульте невозможен или противопоказан прием непрямых антикоагулянтов, то рекомендуются антитромбоцитарные средства. К антитромбоцитарным средствам профилактики ИИ относятся: АСК (от 75 до 325 мг/сут); клопидогрел (75 мг/сут); комбинация клопидогрела с АСК [показана пациенту, который перенес не только ТИА или ИИ, но и стентирование коронарных артерий, мелкоочаговый инфаркт миокарда (без образования зубца *Q*) или имеет нестабильную стенокардию в течение не менее 9 мес]; дипиридамол (200 мг замедленного высвобождения, назначается 2 раза в сутки). Непрямые антикоагулянты рекомендуются больным с фибрилляцией предсердий, искусственным клапаном сердца или другой причиной кардиоэмболического ИИ: варфарин (назначается по 2,5–10 мг/сут с достижением и постоянным поддержанием международного нормализованного отношения – МНО на уровне 2–3, используется при разных причинах кардиоэмболического инсульта; требуется постоянный лабораторный контроль МНО); дабигатран (110 или 150 мг/сут в 2 приема); ривароксабан (20 или 15 мг при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин 1 раз в сутки); апиксабан (5 или 2,5 мг 2 раза в сутки). Новые пероральные антикоагулянты не требуют рутинного контроля МНО [1, 20, 21, 27, 28].

Среди групп препаратов, нормализующих липидный спектр крови, доказанной эффективностью для профилактики ИИ обладают статины. Статины рекомендуются больным, перенесшим некардиоэмболический ИИ или ТИА, имеющим признаки церебрального атеросклероза [7, 20].

При гипергомоцистеинемии используют поливитамины (ежедневное применение 2,5 мг фолиевой кислоты, 50 мг витамина B_6 и 1 мг витамина B_{12}) [7, 20].

Существенные препятствия для реабилитации пациентов с ОНМК может создать низкий эмоциональный фон или развившийся депрессивный эпизод. В лечении постинсультной депрессии наиболее часто применяют ингибиторы обратного захвата серотонина. Успех применения антидепрессантов обусловлен в том числе и повышением уровня приверженности терапии [7, 20].

Важным аспектом реабилитации является профилактика и лечение постинсультной деменции, медикаментозные подходы связаны с использованием разных препаратов: Ак-

товегин, Церебролизин, Цитиколин, холина альфосцерат – при начальных проявлениях или для профилактики; акатинола мемантин, донепизил, ривастигмин, ипидакрин – при более очевидных когнитивных нарушениях.

Одной из распространенных проблем функционирования после инсульта является повышенный пирамидный мышечный тонус в паретичных конечностях. Длительное игнорирование данной проблемы может привести к тяжелому гипертонусу и контрактуре. Проблема может быть выявлена уже на I этапе реабилитации, в полной сфере данные трудности разворачиваются на II и III этапах. При нетяжелых нарушениях тонуса могут быть использованы миорелаксанты центрального действия тизанидин (вызывает стимуляцию пресинаптических α_2-рецепторов, за счет чего высвобождаются возбуждающие аминокислоты, которые стимулируют рецепторы к N-метил-D-аспартату), толперизон (механизм действия полностью не выяснен), флупертин (активирует связанные с G-белком нейрональные K^+-каналы внутреннего выпрямления, вызывая гиперполяризацию) и баклофен (стимулирует $ГАМК_Б$-рецепторы). При умеренной и тяжелой спастичности используют ботулинотерапию. Инъекции ботулотоксина проводятся только в пораженные мышцы. Эффективность данной манипуляции сохраняется от 1 до нескольких месяцев. Ботулинотерапия имеет высокий уровень безопасности и позволяет эффективно бороться с проблемой спастичности. Механизм действия данной реабилитационной технологии связан не только с блокадой механизма мышечного сокращения, но и с уменьшением афферентации. Это позволяет не только корректировать мышечный тонус, но и уменьшать болевые ощущения в пораженной конечности [7, 20].

Боль является одним из значимых факторов, которые могут серьезно ограничивать жизнедеятельность. При наличии боли она становится одной из основных задач для начального этапа реабилитации. Боль является физиологическим маркером повреждения и/или какого-либо дискомфорта. Боль нуждается в коррекции, когда ее слишком много либо если она носит патологический характер. Так, выделяют острую и хроническую боль. При острой боли в реабилитации применяют нестероидные противовоспалительные препараты, флупертин, а при сильных болях могут быть использованы наркотические анальгетики. Также при острой боли могут быть использованы местные анестетики. Применяют местные анестетики в качестве лечебных блокад (внутримышечных или параневральных) либо в качестве трансдермальных транспортных систем – пластырей. Данные методы весьма эффективны, поскольку позволяют делать локальные целенаправленные вмешательства. Часто у пациентов к инвалидизации приводит хронический болевой синдром, который всегда является патологическим и связан с вовлечением в патогенез центральных механизмов боли, что часто ведет к отрыву боли от источника повреждения и раздражения ноцицепторов. Для лечения хронической боли используют трициклические антидепрессанты (амитриптилин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина (серотонина – сертралин и циталопрамы, серотонина и норадреналина – дулоксетин, тройного действия – Венлафаксин и др.). Данные препараты позволяют подействовать на центральные механизмы хронической боли, их эффекты в большинстве случаев не связаны с действием на депрессию. То есть противоболевой эффект является самостоятельным механизмом действия данной группы препаратов. Использование наркотических анальгетиков главным образом целесообразно при болевом синдроме, связанном с онкологическим заболеванием. При нейропатическом болевом синдроме используются препараты из группы антиконвульсантов, так, применяются карбомазепин, габапентин и прегабалин. Данные препараты имеют солидную доказательную базу и эффективны при наличии боли, связанной с повреждением нервных структур, однако обычно малоэффективны при ноцицептивных болевых синдромах. Хотя они также рассматриваются в качестве средств для лечения хронического болевого синдрома.

Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса является одной из базовых задач любой реабилитации. Без препаратов невозможно проведение эффективной реабилитации, но, с этой позиции, для повышения эффективности реабилитационного процесса привлекаются все участники мультидисциплинарной реабилитационной команды, которые призваны решить вопросы не только выбора препарата, но и обеспечения комплаентности и приверженности на длительном промежутке времени, когда реабилитация в стационаре завершится. Реабилитация наполняет понятие медикаментозной поддержки более высоким смыслом и открывает новые возможности для эффективности и безопасности лекарственных препаратов, акцентируя внимание на особенностях функционирования пациента в его окружающей среде.

Литература/References

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348 (9038): 1329–39.
2. Chen H et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. Neurobiol Aging 2007; 28 (8): 1148–623.
3. Zhang C, Chopp M et al. Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. J Neurosci 2010; 88: 3275–81.
4. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients: Citicoline Stroke Study Group. Neurology 1997; 49: 671–8.
5. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citi- coline in acute ischemic stroke patients. Neurology 2001; 57: 1595–602.
6. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J et al. International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) Trial Investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet 2012; 380: 349–57.
7. 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.
8. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review o population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003; 2: 43–53.
9. Gutenbrunner C at al. White book on physical and rehabilitation medicine in europe. 2006 by Section of Physical and Rehabilitation Medicine and European Board of Physical and Rehabilitation Medicine, Union EuropOenne des MOdecins SpOcialistes (UEMS) and AcadOmie EuropOenne de MOdecine de ROadaptation.
10. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke 2012; 43 (3): 630–6.
11. Kiren Ubhi et al. Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. J Neurosci Res 2013; 91: 167–77.
12. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995; 18 (2): 258–68.
13. Ladurner G et al. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm 2005; 112: 415–28.
14. Lampl Y, Gilad R, Geva D et al. Intravenous administration of magnesium sulfate in acute stroke: a randomized double-blind study. Clin Neuropharmacol 2001; 24: 11–5.
15. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D. Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. Int J Stroke 2013; 8 (2): 95–104.
16. Martin-Schild S, Hallevi H, Shaltoni H et al. Combined neuroprotective modalities coupled with thrombolysis in acute ischemic stroke: a pilot study of caffeinol and mild hypothermia. J Stroke Cerebrovasc Dis 2009; 18: 86–96.

17. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 439–45.
18. Muir KW, Lees KR. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. Stroke 1995; 26: 1183–8.
19. Muir KW, Lees KR. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. Stroke 1998; 29: 918–23.
20. Royal College for Physician, National clinical guideline for stroke. 4th ed. 2012.
21. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983–8.
22. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 3 (2): 43–50. / Gromova O.A., Torshin I.Iu., Gogoleva I.V. Mekhanizmy neirotroficheskogo i neiroprotektornogo deistviia preparata tserebrolizin pri ishemii golovnogo mozga Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 3 (2): 43–50. [in Russian]
23. Громова О.А., Третьяков В.Е., Гусев Е.И. и др. Молекулярные воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот. Трудный пациент. 2010; 8 (4): 25–31. / Gromova O.A., Tret'iakov V.E., Gusev E.I. i dr. Molekuliarnye vozdeistviia aminokislot v sostave tserebrolizina na neirotransmissiiu. Neirotroficheskie i neiroprotektivnye effekty aminokislot. Trudnyi patsient. 2010; 8 (4): 25–31. [in Russian]
24. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
25. Иванова Н.Е. Результаты применения препарата Семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. 2012; 2. / Ivanova N.E. Rezul'taty primeneniia preparata Semaks pri kognitivnykh narusheniiakh v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta i pri khronicheskoi ishemii mozga. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i Psikhiatriia. 2012; 2. [in Russian]
26. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Анализ эффективности применения церебролизина при терапии острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу на основе оценки реальной клинической практики в условиях РФ. Современная организация лекарственного обеспечения. 2013; 2: 31–7. / Kulikov A.Iu., Komarov I.A. Analiz effektivnosti primeneniia tserebrolizina pri terapii ostrogo narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia po ishemicheskomu tipu na osnove otsenki real'noi klinicheskoi praktiki v usloviiakh RF. Sovremennaia organizatsiia lekarstvennogo obespecheniia. 2013; 2: 31–7. [in Russian]
27. Маринини К., Де Сантис Ф., Сакко С и др. Частота развития и исходы ишемического инсульта при наличии фибрилляции предсердий. Результаты популяционного исследования. Stroke. Российское издание. 2005; 9: 4–10. / Marinini K., De Santis F., Sakko S i dr. Chastota razvitiia i iskhody ishemicheskogo insul'ta pri nalichii fibrilliatsii predserdii. Rezul'taty populiatsionnogo issledovaniia. Stroke. Rossiiskoe izdanie. 2005; 9: 4–10. [in Russian]
28. Мельникова Е.В., Кадинская М.И., Герасименко Д.В. и др. Патология гемостаза и системная воспалительная реакция у пациентов с ишемическим инсультом. Врач. 2011; 14: 15–8. / Mel'nikova E.V., Kadinskaia M.I., Gerasimenko D.V. i dr. Patologiia gemostaza i sistemnaia vospalitel'naia reaktsiia u patsientov s ishemicheskim insul'tom. Vrach. 2011; 14: 15–8. [in Russian]
29. Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А. и др. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 110 (12): 25. / Odinak M.M., Skvortsova V.I., Vozniuk I.A. i dr. Otsenka effektivnosti tsitoflavina u bol'nykh v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta Zhurn. nevrologii i psikhiatrii. 2010; 110 (12): 25. [in Russian]
30. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. Журн. неврологии и психиатрии. 2013; 12 (2). / Odinak M.M., Ianishevskii S.N., Tsygan N.V. i dr. Primenenie suktsinatov dlia korrektsii metabolicheskikh narushenii v zone ishemicheskoi poluteni u patsientov s insul'tom. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii. 2013; 12 (2). [in Russian]
31. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, секция артериальной гипертонии ВНОК. М., 2004. / Profilaktika, diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (vtoroi peresmotr). Komitet ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov, sektsiia arterial'noi gipertonii VNOK. M., 2004. [in Russian]
32. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002. / Skvortsova V.I., Chazova I.E., Stakhovskaia L.V. Vtorichnaia profilaktika insul'ta. M.: PAGRI, 2002. [in Russian]
33. Скворцова В.И. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (Прил.). 2004; 11. / Skvortsova V.I. i dr. Randomizirovannoe dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie bezopasnosti i effektivnosti tserebrolizina dlia lecheniia ostrogo ishemicheskogo insul'ta. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't (Pril.). 2004; 11. [in Russian]
34. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (Прил.). 2006; 18. / Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Nartsissov Ia.R. i dr. Randomizirovannoe dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti Meksidola v kompleksnoi terapii ishemicheskogo insul'ta v ostrom periode. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't (Pril.). 2006; 18. [in Russian]
35. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008; 22: 32–8. / Skoromets A.A., Stakhovskaia L.V., Belkin A.A. i dr. Novye vozmozhnosti neiroprotektsii v lechenii ishemicheskogo insul'ta. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2008; 22: 32–8. [in Russian]
36. Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Кербиков О.Б. Антиоксидантная терапия в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (результаты исследования «ПОБЕДА»). Consilium Medicum. 2009; 11(1): 27–31. / Stakhovskaia L.V., Shekhovtsova K.V., Kerbikov O.B. Antioksidantnaia terapiia v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta (rezul'taty issledovaniia «POBEDA»). Consilium Medicum. 2009; 11(1): 27–31. [in Russian]
37. Шамалов Н.А. и др. Влияние церебролизина в дозе 50 мл на морфометрическую картину очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 12 (2): 34–7. / Shamalov N.A. i dr. Vliianie tserebrolizina v doze 50 ml na morfometricheskuiu kartinu ochaga porazheniia golovnogo mozga pri ishemicheskom insul'te. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2010; 12 (2): 34–7. [in Russian]
38. Шмонин А.А., Краснов В.С., Шмонина И.А., Мельникова Е.В. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения. Неврология, психиатрия и психосоматика. 2015; 1: 99–106. / Shmonin A.A., Krasnov V.S., Shmonina I.A., Mel'nikova E.V. Sovremennaia terapiia khronicheskogo narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia. Nevrologiia, psikhiatriia i psikhosomatika. 2015; 1: 99–106. [in Russian]
39. Шмонин А.А., Краснов В.С., Шмонина И.А., Мельникова Е.В. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения. Часть 1. Архивъ внутренней медицины. 2014; 3 (17): 12–7. / Shmonin A.A., Krasnov V.S., Shmonina I.A., Mel'nikova E.V. Sovremennaia terapiia khronicheskogo narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia. Arkhiv" vnutrennei meditsiny. Chast' 1. 2014; 3 (17): 12–7. [in Russian]
40. Шмонин А.А., Краснов В.С., Шмонина И.А., Мельникова Е.В. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения. Часть 2., Архивъ внутренней медицины. 2014; 4 (18): 4–8. / Shmonin A.A., Krasnov V.S., Shmonina I.A., Mel'nikova E.V. Sovremennaia terapiia khronicheskogo narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia. Chast' 2., Arkhiv" vnutrennei meditsiny. 2014; 4 (18): 4–8. [in Russian]
41. Шмонин А.А., Просвирнина М.С., Симаненкова А.В. и др. Эндогенная нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях. Вестн. восстановительной медицины. 2014; 3: 118–20. / Shmonin A.A., Prosvirnina M.S., Simanenkova A.V. i dr. Endogennaia neiroprotektsiia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniiakh. Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny. 2014; 3: 118–20. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации ФДПО, зав. отделом медико-социальной реабилитации НИИ ЦВПИ ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова. E-mail: reabilivanova@mail.ru

Мельникова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, каф. физических методов лечения и спортивной медицины ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад.И.П.Павлова, зам. глав. врача – рук. регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ ГБ №26, гл. специалист по медицинской реабилитации Минздрава России в СЗФО. E-mail: melnikovae2002@mail.ru

Шмонин Алексей Андреевич – канд. мед. наук, доц. каф. физических методов лечения и спортивной медицины, ассистент каф. неврологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, ст. науч. сотр. ФГБУ СЗФМИЦ, невролог реанимационного отд-ния для больных с ОНМК СПб ГБУЗ ГБ №26. E-mail: langendorff@gmail.com

Шамалов Н.А. – проф., д-р мед. наук, зав. отд-нием НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ответственный секретарь президиума НАБИ, гл. невролог Департамента здравоохранения г. Москвы

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф., рук. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ Н.И.Пирогова

Мешкова Кетевана Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова