

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Когнитивные нарушения – одно из наиболее инвалидирующих осложнений ишемического инсульта, значительно ухудшающее приверженность пациента реабилитации и длительному пожизненному лечению, снижающее качество жизни пациента и его родственников. В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии, патофизиологии постинсультных когнитивных нарушений. Обсуждаются факторы риска, классификация, вопросы лечения и профилактики постинсультных когнитивных расстройств. Приводятся данные исследования ARTEMIDA, посвященного возможности терапии постинсультных когнитивных нарушений и профилактике деменции после инсульта с использованием препарата Актовегин.

Ключевые слова: инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, умеренные когнитивные расстройства, деменция, нейропротективная терапия, Актовегин.

Y.A. STARCHINA, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
COGNITIVE DISORDER AFTER STROKE

Cognitive disorder is one of the most disabling complications of ischemic stroke significantly impairing the patient's commitment to rehabilitation and a life long treatment, reducing the quality of life of the patient and his relatives. This article discusses the epidemiology, etiology, pathophysiology of post-stroke cognitive impairment. Risk factors, classification, treatment and prevention of post-stroke cognitive disorders are discussed. The data of the study ARTEMIDA devoted to the possibility of therapy of post-stroke cognitive impairment and prevention of dementia after stroke with the use of the drug Actovegin are provided.

Keywords: stroke, post-stroke cognitive disorder, mild cognitive disorder, dementia, neuroprotective therapy, Actovegin.

ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Инсульт является второй наиболее распространенной в мире причиной смерти после ишемической болезни сердца [1] и основной причиной приобретенной инвалидности во взрослом возрасте, причем более половины пациентов остаются физически зависимыми после инсульта [2] и примерно две трети имеют остаточный неврологический дефицит через пять лет после инсульта [3]. Заболеваемость инсультом в России остается одной из самых высоких в мире (3 на 1 000 населения), так же как и ежегодная смертность (374 на 100 тыс. населения). Восстановление физических функций, утраченных вследствие инсульта, широко изучено, и есть доказательства, свидетельствующие о значительных улучшениях после проведения физической реабилитации [4]. Стратегии восстановления когнитивной дисфункции уделяется значительно меньше внимания, возможно, из-за превалирующих двигательного и сенсорного дефицита. Тем не менее постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) замедляют восстановление пациентов, снижают приверженность к длительному, часто пожизненному лечению, значительно снижают качество жизни пациента и ухаживающих за ним лиц, уменьшают степень независимости индивида [5] и ассоциируются с долгосрочной заболеваемостью и инвалидностью [6]. Развитие ПИКН само по себе является фактором риска развития повторного инсульта [7].

ПИКН – это любые когнитивные расстройства, которые имеют установленную временную связь с инсультом. Как правило, они выявляются в первые 3 месяца после

инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее 1 года после инсульта (поздние ПИКН) [8]. В критерии сосудистой деменции NINDS-AIREN введен трехмесячный интервал как одно из доказательств причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и деменцией [9]. Чем позже после инсульта выявляются когнитивные нарушения (КН), тем сложнее доказать их связь с инсультом. В случаях развития КН спустя 1 год и более, как правило, следует исключать другие причины их развития, но и в этих случаях инсульт может рассматриваться как фактор риска развития КН. Степень тяжести КН после перенесенного инсульта может варьировать от умеренных КН (УКН) до тяжелой деменции. В отличие от неуклонно прогрессирующего процесса при болезни Альцгеймера, ПИКН могут иметь обратимый характер, поэтому раннее их выявление и коррекция лечения могут на длительное время стабилизировать процесс [10]. Основным отличием стадии УКН от деменции является отсутствие профессиональной, социальной и бытовой дезадаптации, сохранность основных видов повседневной активности и независимость индивидуума.

Оценка реальной распространенности ПИКН сложна, т. к. необходимо учитывать наличие потенциальных дефицитов памяти, внимания и зрительно-пространственной ориентации, при этом в исследованиях сообщаются показатели от 30 до 50% [11]. Степень выраженности КН часто очевидна сразу после инсульта, но возможен определенный регресс когнитивного дефицита в начальный период восстановления [12]. Сосудистые КН входят в тройку самых распространенных типов когнитивных расстройств после деменции при болезни Альцгеймера и смешанной демен-

ции. Через 6 месяцев после инсульта УКН выявляется примерно у 45–80% больных, деменция – у 10–15% [13, 14]. Через 5 лет деменция развивается уже у 20–25% пациентов. Риск развития деменции в первые три месяца после инсульта у пациентов старше 60 лет в 9 раз выше, чем у пожилых людей без инсульта [15]. Долгосрочное исследование, проведенное в Великобритании [6], продемонстрировало значительную распространенность КН после инсульта – 22% через 5 лет и 21% через 14 лет, что подчеркивает постоянство КН. В целом, по данным эпидемиологических исследований, распространенность КН после инсульта составляет от 22% до 96%, такой большой разброс объясняется неоднородностью популяции пациентов, выбором разных методик нейропсихологического обследования, включением в анализ доинсультных КН или их игнорированием, выбором критериев исключения (афазия, первый или повторный инсульт и т.п.) [11, 16, 17]. К настоящему времени разработан специальный опросник, позволяющий сделать ретроспективное предположение о наличии доинсультного когнитивного снижения на основании беседы с родственниками пациента («опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека» – Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly – IQCODE) [18]. Ненон Н. и соавт. [19] использовали данный метод у пациентов с постинсультной деменцией и обнаружили, что каждый третий пациент, вероятно, уже имел деменцию до инсульта. По данным Никитиной Л.Ю. и Вахниной Н.В., также применявших указанный метод, доинсультная деменция определялась в 26%, а доинсультные недементные КН – в 50% случаев при постинсультных КН [20].

Оценка реальной распространенности ПИКН сложна, т. к. необходимо учитывать наличие потенциальных дефицитов памяти, внимания и зрительно-пространственной ориентации, при этом в исследованиях сообщаются показатели от 30 до 50%

До 34% пациентов с деменцией любого типа имеют сопутствующую значительную сосудистую патологию [21]. Поскольку сосудистые факторы риска поддаются лечению и в некоторых случаях могут быть предупреждены, это может способствовать профилактике, замедлению прогрессирования или более мягкому течению сосудистых КН, а также болезни Альцгеймера. В систематическом обзоре и метаанализе Pendlebury S.T. и Rothwell P.M. [11] показали, что 10% пациентов уже имели деменцию до развития первого инсульта, у 10% развилась деменция в течение года после первого инсульта и более чем у трети пациентов развилась деменция после повторного инсульта.

Несмотря на улучшение когнитивного статуса пациентов в течение 6 месяцев после инсульта, долгосрочные КН остаются весьма распространенными (51,9%). Независимыми факторами риска развития КН являются значительная коморбидность и наличие КН через 2 месяца после инсульта. Факторы, которые определяли бы потенциальный регресс ПИКН, выявлены не были [22].

Данные по России согласуются с результатами международных эпидемиологических исследований. Л.В. Климов и В.А. Парфенов изучали распространенность ПИКН у больных в остром периоде инсульта без нарушений сознания, тяжелых двигательных, сенсорных расстройств и афазии [23]. В 68% случаев выявлялись КН, выходящие за рамки возрастной нормы. При этом экспресс-оценка когнитивных функций в первые 2–4 суток после перенесенного инсульта с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) обычно совпадала с более детальным нейропсихологическим исследованием, которое выполнялось в конце острого периода. Указанные результаты свидетельствуют о допустимости ориентировочной оценки когнитивных способностей уже через несколько дней с момента развития инсульта. В работе С.В. Вербицкой и В.А. Парфенова были проанализированы когнитивные способности пациентов в восстановительном периоде инсульта, наблюдавшихся на базе одной из московских поликлиник [24]. В 30% случаев была диагностирована деменция различной степени выраженности и еще в 53% – КН, не достигающие степени деменции.

Факторы риска развития ПИКН и деменции включают:

- социально-демографические особенности: возраст старше 60 лет, женский пол, низкий уровень образования, принадлежность к азиатской и негроидной расе,
- факторы образа жизни: курение, ожирение, злоупотребление алкоголем,
- коморбидность: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания – артериальная гипертензия, гиперлипидемия, церебральный атеросклероз, мерцательная аритмия, ишемическая болезнь сердца [25],
- наличие инсульта в анамнезе, левополушарный инсульт [26, 27],
- предшествующее инсульту сосудистое и атрофическое поражение головного мозга – лейкоареоз, лакунарные инфаркты, общая атрофия мозга, атрофия медиальных отделов височной доли как начальная стадия нейродегенеративного процесса [27].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПИКН

КН после инсульта могут проявляться очаговыми симптомами нарушения высших психических функций при преобладающем поражении коры больших полушарий – афазией, агнозией, апраксией; снижением памяти и интеллекта вследствие диффузного поражения подкоркового белого вещества вследствие так называемого синдрома разобщения; сочетанием лобной дисфункции и мнестических расстройств при смешанном характере патологии (сосудистой, нейродегенеративной).

Классификация группы Ньюкасл основных типов цереброваскулярной патологии, сопровождающейся КН, включает в себя: [28].

1. Обширный инфаркт головного мозга или несколько инфарктов – концепция мультиинфарктной деменции, поражение, сопровождающееся гибелью значительного (более 50 мм³) объема ткани головного мозга.

2. Множественные «малые» инфаркты, или микроинфаркты, сопровождающиеся поражением преимущественно белого вещества головного мозга. Развивается лейкоареоз и множественные мелкие инфаркты как отражение гипертензивной микроангиопатии.
3. Стратегический инфаркт головного мозга – очаг даже небольшого размера может сопровождаться значительными когнитивными нарушениями вплоть до деменции, если он локализуется в стратегической для когнитивных функций области головного мозга: префронтальная лобная кора, таламус, гиппокамп, угловая извилина, зона стыка лобно-теменно-височных долей головного мозга. Наблюдается примерно в 5% случаев инфаркта головного мозга. КН развиваются остро, в дальнейшем стабилизируются, или наблюдается незначительный регресс. Клиника зависит от локализации очага поражения.
4. Церебральная гипоперфузия при патологии центральной гемодинамики и снижении перфузионного давления в головном мозге. Развиваются инфаркты в зонах смежного кровоснабжения, на стыке территорий сосудистых бассейнов.
5. Внутримозговое кровоизлияние.
6. Смешанное сосудисто-дегенеративное поражение головного мозга. Частота развития этого варианта увеличивается с возрастом больных. Только в 27–40% случаев сосудистой деменции обусловлены исключительно сосудистыми причинами и в головном мозге не выявляются амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубочки, а в остальных наблюдается развитие смешанной патологии. Часто инфаркт является пусковым фактором для нейродегенеративного процесса, увеличивает общий объем пораженной ткани мозга и способствует клинической манифестации болезни Альцгеймера.

Клиническая картина самого частого варианта сосудистых КН, отражающая дисфункцию лобных долей головного мозга и нарушение «управляющих» функций, включает замедленность мышления, трудность сосредоточения, нарушения произвольного внимания и переключения с одной задачи на другую, повышенную отвлекаемость, персеверации и повышенную импульсивность, снижение речевой активности, снижение аналитических способностей, планирования, организации и контроля деятельности. Как правило, когнитивный дефицит сочетается с очаговой неврологической симптоматикой в зависимости от локализации очага, изменением фона настроения, эмоциональной лабильностью. Первичные нарушения памяти нехарактерны для сосудистых когнитивных расстройств, но могут отмечаться нарушения оперативной памяти – пациентам трудно удерживать большой объем информации, переключаться с одной информации на другую. Это затрудняет обучение и получение новых навыков, но не распространяется на запоминание и воспроизведение событий жизни. Тем не менее если у пациента имеется смешанное сосудисто-дегенеративное поражение головного мозга, то клиническая картина ПИКН может быть более сложной и включать мнестические расстройства,

выявление которых, впрочем, может быть в этом случае затруднено. Наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса можно заподозрить при значительной разнице между непосредственным воспоминанием и отсроченным воспроизведением, при неэффективности подсказок при воспроизведении, нарушении не только активного припоминания, но и узнавания информации (при выборе из нескольких альтернатив) [17, 20, 23, 29].

Современные исследования показали, что даже во взрослом возрасте в головном мозге образуются новые нервные пути и изменяются уже имеющиеся для того, чтобы адаптироваться к новым условиям, узнавать и запоминать новую информацию

При стратегической инфарктной деменции, самом редком варианте ПИКН, нейропсихологические особенности определяются локализацией очага. Для поражения таламуса характерны значительные нарушения памяти, нередко достигающие выраженности корсаковского синдрома, снижение активности и инициативы, эпизоды спутанности сознания, галлюцинаторные явления. Поражение головки хвостатого ядра приводит к нарушению функциональных лобно-подкорковых связей, что приводит к расстройствам «управляющих» функций лобной коры. Нарушение «управляющих» функций в сочетании с диспраксией и нарушением реципрокной координации характерно для поражения мозолистого тела в результате инфаркта или кровоизлияния в бассейне передней соединительной артерии. Следствием сосудистого поражения «третичных» ассоциативных зон левого полушария является развитие аутопагнозии, двусторонней пальцевой агнозии, аграфии и алексии, акалькулии, нередко в сочетании с диспрактическими расстройствами [29].

В диагностике ПИКН используются нейропсихологические методики. Широко применявшаяся ранее КШОПС недостаточно чувствительна к нарушению лобных «управляющих» функций, поэтому уступает свои позиции в качестве скринингового теста Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCa-тест). Эта методика включает в себя тесты для оценки лобной дисфункции и более чувствительна к сосудистым, в т. ч. ПИКН [30]. Особое внимание следует уделять эмоциональному состоянию пациентов. Так, частота встречаемости постинсультной депрессии очень высока – 30–40%, и выраженные эмоциональные расстройства могут проявляться синдромом «псевдодеменции», имитирующим деменцию с нарушением «управляющих» функций [31].

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящий момент пока не разработано четких руководящих принципов лечения и профилактики КН после инсульта. Улучшение когнитивных функций после перенесенного инсульта во многом объясняется явлениями нейропластичности, т. е. способностью нервной ткани к

перестройке за счет вовлечения ранее неактивных, но функционально близких зон, реорганизации проводящих путей и межнейрональных связей, а также коллатерально-го спраунтинга сохранившихся клеток с образованием новых синапсов. Стимуляция процессов нейропластичности обеспечивается активацией нейрометаболических процессов, выделением нейротрофических факторов, а также улучшением функционирования нейроваскулярных единиц за счет изменения реактивности мелких сосудов [32]. Поэтому лечение собственно ПИКН направлено на улучшение перфузии головного мозга, применение нейротропных средств, а также препаратов, стимулирующих обмен нейромедиаторов (дофамин, норадреналин, ацетилхолин), участвующих в когнитивных процессах.

Лечебная тактика при ПИКН включает, прежде всего, мероприятия по профилактике повторного инсульта – приверженность средиземноморской диете, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, адекватная антигипертензивная терапия, прием статинов при гиперлипидемии и церебральном атеросклерозе, прием антитромбоцитарных препаратов при любом подтипе инсульта или пероральных антикоагулянтов при кардиоэмболическом инсульте. Длительное снижение артериального давления (АД) после инсульта с использованием периндоприла или его комбинации с индапамидом было связано со снижением риска развития КН и тенденцией к уменьшению частоты развития деменции в исследовании PROGRESS [33]; в отличие от этого, телмисартан не влиял на когнитивные функции в PROGRESS [34]. Предварительные результаты исследования SPS3 не показали никаких различий в состоянии когнитивных функций среди групп в соответствии с контролем АД или использованием антиагреганта. Если все исследования, посвященные снижению АД (до или после инсульта), которые оценивали когнитивные функции, проанализировать в метарегрессии, то выявляется зависимость *доза – реакция* между величиной снижения АД и степенью когнитивных нарушений [35]. Недавнее исследование в Великобритании [36] также предположило, что надлежащий контроль сосудистых факторов риска после инсульта был связан с более долгосрочным протективным действием в отношении риска развития КН. В частности, адекватный контроль АД, уровня липидов и антитромбоцитарная терапия были связаны со снижением риска развития постинсультных когнитивных нарушений в течение 15-летнего периода наблюдения.

Для коррекции КН могут быть использованы препараты разных классов. Если КН достигают степени деменции, то используются только ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы – донепезил, ривастигмин, галантамин или ингибитор NMDA-рецепторов акатинола мемантин. В большинстве случаев рекомендовано пожизненное лечение, которое позволяет улучшить когнитивные и двигательные функции пациента, облегчить за ним уход со стороны родных.

При УКН с целью улучшения памяти у больных, перенесших инсульт, можно использовать лекарственные средства, стимулирующие метаболические процессы и кровоснабжение в головном мозге. Современные иссле-

дования показали, что даже во взрослом возрасте в головном мозге продолжают создаваться новые нервные пути и изменяются уже имеющиеся для того, чтобы адаптироваться к новым условиям, узнавать и запоминать новую информацию. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний у пациента, переносимостью данного лекарственного препарата. Если у больного после инсульта имеются речевые нарушения, рекомендуются регулярные логопедические занятия. Больному необходимо слышать речь других людей, радио, телевизор, общаться с окружающими. Необходимо побуждать больного к самостоятельной речи даже при значительных речевых расстройствах. Большое значение имеют чтение вслух, письмо, рисование и другие занятия, стимулирующие речевые функции.

При терапии когнитивных нарушений, учитывая их этиологический и патогенетический полиморфизм, целесообразным является применение препаратов, действующих на различные звенья патогенеза, то есть обладающих плейотропным эффектом. К их числу относится многокомпонентный препарат Актовегин, обладающий комплексным воздействием на клеточном уровне, широко применяющийся в лечении различных заболеваний нервной системы.

Благодаря увеличению утилизации глюкозы и кислорода без повышения потребности в них, Актовегин создает нейрометаболическую защиту нейронов от ишемии и гипоксии

Актовегин применяется в клинической практике с 1976 г. Препарат представляет собой депротеинизированный гемодериват высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят. Препарат содержит компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты и ряд важных макро-и микроэлементов. Молекулярный вес органических соединений составляет менее 5000 дальтон. Низкомолекулярный состав соединений в Актовегине исключает развитие прионных заболеваний, например болезни Крейцфельда – Якоба [37]. Актовегин воздействует непосредственно на клеточный метаболизм путем увеличения потребления кислорода и глюкозы, которые особенно необходимы клеткам головного мозга, переводя тем анаэробный гликолиз на аэробное окисление глюкозы в митохондриях с образованием АТФ. Хорошо известен инсулиноподобный эффект Актовегина: препарат способствует увеличению трансмембранного транспорта глюкозы внутрь клетки. При этом не происходит стимуляции рецепторов к инсулину, т. е. препарат не влияет на инсулинозависимый перенос глюкозы. Способствуя увеличению утилизации глюкозы и кислорода без увеличения потребности в них, Актовегин создает нейрометаболическую защиту нейронов от ишемии и гипоксии [38]. В работах *in vitro* было также показано, что Актовегин увеличивает

ет выживаемость нейронов за счет снижения уровня маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и образование активных форм кислорода в клетках, причем эти эффекты носят четкий дозозависимый характер [39]. Помимо этого, установлено воздействие Актовегина на внутриклеточные сигнальные пути с преимущественным влиянием на митогенактивируемые протеинкиназы (p38МАРК) и фосфатидилинозитол-3 киназы (PI-3К), которые принимают участие в регуляции апоптоза в разных типах клеток [40].

Учитывая нейропротективный профиль действия Актовегина, наибольший интерес представляет его вероятный профилактический эффект в отношении возникновения и прогрессирования ПИКН, не достигающих степени деменции.

Значительное число исследований показали эффективность Актовегина при сосудистых КН различной степени выраженности, при диабетической энцефалопатии [41–47]. Все эти данные, а также актуальность проблемы ПИКН создали предпосылку к проведению международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах на протяжении 12 месяцев с целью оценки эффекта лечения препаратом Актовегин сначала внутривенно, а затем перорально на протяжении 6 месяцев у пациентов с ПИКН – A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-blind Actovegin® (ARTEMIDA) [48]. Исследование стартовало в 2012 г., а результаты были впервые представлены на 1-м конгрессе Европейской академии неврологии (EAN) в Берлине 20–23 июня 2015 г. Главной целью исследования была оценка эффективности и безопасности (переносимости) препарата Актовегин в симптоматической терапии ПИКН. Задачами исследования явились: оценка потенциала препарата Актовегин, его способность изменять течение заболевания (улучшать когнитивные функции на протяжении всего курса терапии и через 6 месяцев после окончания терапии); изучение способности препарата Актовегин предотвращать развитие постинсультной деменции и влиять на другие исходы инсульта помимо когнитивных расстройств. В исследовании приняли участие 35 центров в трех странах (Россия, Беларусь, Казахстан), общее количество рандомизированных пациентов составило 503 человека. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте ≥ 60 лет с ишемическим инсультом, подтвержденным данными КТ/МРТ, имеющие по шкале NIHSS 3–18 баллов включительно, способные выполнять нейропсихологические тесты и имеющие когнитивные расстройства, подтвержденные тестом MoCA ≤ 25 баллов. Для оценки когнитивной сферы использовался расширенный вариант шкалы ADAS-cog – ADAS-cog+, являющийся «золотым стандартом» для оценки эффективности лечения пациентов с болезнью Альцгеймера, когнитивная подшкала и дополнительные тесты которой позволяют выявить когнитивные нарушения сосудистого характера, а также тест MoCA, обладающий высокой чувствительностью к постинсультным УКН, являющийся адекватным и чувствительным скрининговым тестом для их выявления. Оценивались также невро-

логический дефицит после инсульта (шкала NIHSS) и уровень повседневной активности (индекс Бартела).

Первичной конечной точкой в когнитивной сфере была выбрана оценка по шкале ADAS-cog+ через 6 месяцев (изменение в сравнении с базовым показателем в группе, принимавшей Актовегин и плацебо). Вторичными конечными точками были: оценка по шкале ADAS-cog+ через 3 и 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем в группе Актовегина и плацебо; оценка по тесту MoCA в конце периода инфузий, через 3, 6 и 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем в группах; количество пациентов с улучшением в 4 балла и более по шкале ADAS-cog+ во временных точках через 3, 6 и 12 месяцев в группах; диагностированная деменция через 6 и 12 месяцев согласно критериям МКБ-10. При оценке полученных результатов по первичной конечной точке через 6 месяцев лечения в группе, принимающей Актовегин, показатели когнитивных функций были достоверно лучше ($p = 0,005$; разница между группами 2,3 балла в пользу препарата Актовегин), а через 12 мес. лечения эти различия стали более значимыми ($p < 0,001$; разница между группами 3,7 балла). Изменение по тесту MoCA через 3, 6 и 12 мес. по сравнению с исходным уровнем подтвердило эффективность препарата Актовегин в лечении ПИКН, уже с третьего месяца терапии достигнув статистически значимых различий по сравнению с плацебо ($p = 0,016$; $p = 0,013$ и $p = 0,003$ соответственно). В целом к 6-му и 12-му месяцам количество пациентов с диагнозом деменции было ниже в группе Актовегина по сравнению с группой плацебо (6-й месяц: 10,5 и 7,3% соответственно; 12-й месяц: 12,7 и 8,7% соответственно, хотя данные не достигли статистической достоверности). На протяжении всего периода лечения в целом количество нежелательных явлений было схожим в обеих группах (плацебо – 37,9%; Актовегин – 35,6%) [49, 50]. Таким образом, в исследовании ARTEMIDA получены положительные данные, т. к. первичная конечная точка (оценка по шкале ADAS-cog+ через 6 мес. терапии препаратом Актовегин) достигла статистически значимой разницы с плацебо. Вторичные конечные точки: оценка по шкале ADAS-cog+ на 3-м и 12-м мес. наблюдения, а также данные MoCA-теста – подтвердили закономерность достигнутого результата. Общий профиль безопасности и переносимости препарата был удовлетворительным. Также исследователями была отмечена тенденция в отношении предупреждения развития деменции в группе пациентов, принимавших Актовегин. Результаты исследования ARTEMIDA являются важным достижением в профилактике развития и лечении ПИКН, не достигающих степени деменции, и поддерживают гипотезу закономерности применения нейропротективной терапии в лечении додементных КН.

Таким образом, в условиях увеличения продолжительности жизни и постарения населения изучение ПИКН представляет актуальную проблему современной неврологии. Важность вопроса объясняется значительной распространенностью КН после инсульта и сложными механизмами их формирования (острое сосудистое поражение, хронические сосудистые изменения, нейродегенера-

тивный процесс). Лечебные стратегии включают, прежде всего, коррекцию всех сосудистых факторов риска и профилактику повторного инсульта. Лечение собственно КН определяется степенью их тяжести. При КН, не достигающих степени деменции, помимо коррекции сосудистых факторов риска и изменения образа жизни, могут

быть назначены нейрометаболические и вазоактивные препараты, обладающие достаточной доказательной базой. Одним из таких препаратов является Актювегин, эффективность которого в отношении профилактики развития постинсультной деменции и лечения ПИКН была показана в исследовании ARTEMIDA.



ЛИТЕРАТУРА

- Mendis S. Stroke disability and rehabilitation of stroke: World Health Organization perspective. *Intern J Stroke*, 2013, 8(1): 3-4.
- Royal College of Physicians. National Sentinel Stroke Clinical Audit 2010. Dublin, Ireland: Intercollegiate Stroke Working Party, 2011.
- Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, Senior H, Lawes CM, Ratnasabapathy Y et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*, 2010, 75(18): 1597-607.
- Van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil*, 2004, 18(8): 833-62.
- British Psychological Society. Briefing paper 19: psychological services for stroke survivors and their families. Leicester: British Psychological Society, 2002.
- Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*, 2013, 44(1): 138-45.
- Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М., 2012.
- Левин О.С., Васенина Е.Е., Трусова Н.А., Чимагомедова А.Ш. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений. *Пожилый пациент*, 2016, 1(5): 9-16.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 1993, 43: 250-260.
- Snaphaan L, De Leeuw E. Poststroke memory function in nondemented patients. *Stroke*, 2007, 38: 192-203.
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11): 1006-18.
- Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, Chiti G, Inzitari D, Pantoni L. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment. *J Neurol*, 2013, 260(9): 2220-7.
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R et al. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions for dementia in the Helsinki Aging Memory Study cohort. *Stroke*, 1997, 28: 785-92.
- Kase CS, Wolf PA, Hayes KM et al. Intellectual decline after stroke. The Framingham study. *Stroke*, 1998, 29: 805-12.
- Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*, 1997, 244: 135-42.
- Hénon H, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22: 61-70.
- Захаров В.В. Когнитивные нарушения после инсульта. *Нервные болезни*, 2015, 2: 2-8.
- Jorm A. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatrics*, 2004, 16(3): 1-19.
- Hénon H, Durieu I, Lebert F et al. Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. *J Neurol*, 2003, 250(1): 10-6.
- Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт»*, 2008, 22: 16-21.
- Iemolo F, Duro G, Rizzo C, Castiglia L, Hachinski V, Caruso C. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*, 2009, 6: 13.
- Nijse B, Visser-Meily JMA, van Mierlo ML, Post MWM, de Kort PLM and van Heugten CM. Temporal Evolution of Poststroke Cognitive Impairment Using the Montreal Cognitive Assessment. *Stroke*, 2016 Nov 29, Epub ahead of print.
- Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврол. журн.*, 2006, 11(Прил. 1): 53.
- Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. *Неврол. журн.*, 2008, 13(4): 45.
- Patel M, Coshall C, Rudd A et al. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 1(Suppl. 4): 9.
- Боголенова А.Н. Критерии диагностики и прогноза ишемического инсульта (клинико-нейропсихологическое исследование). Автореф дис. ... докт. мед. наук, М.: 2003, 289 с.
- Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PMW, Teuschl Y et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2): 229-e16.
- Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2004, 226: 75-80.
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2011, 2: 8-16.
- Dong Y, Sharma VK, Chan BP et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurosci*, 2010, 29(1-2): 15-8.
- Robinson RG, Bolla-Wilson K, Kaplan E et al. Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *Br J Psychiatry*, 1986, 148: 541-7.
- Катунина Е.А., Беликова Л.П., Макарова А.А. Постинсультные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2013, 2: 105-108.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1069-1075.
- Diener H-C, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 875-884.
- Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, Hogg C, Bath PMW. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2010, 299: 168-174.
- Douiri A, McKevitt C, Emmett ES, Rudd AG, Wolfe CD. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation*, 2013, 128(12): 1341-8.
- Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr*, 2011, 161(3-4): 80-88.
- Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neural Sci*, 2012, 322(1): 222-227.
- Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(4): 266-274.
- Yurinskaya MM, Vinokurov MG, Astashkin EI, Grachev SV, Orekhova NS, Novikova AN, Sokolova IN. Calf blood hemodialyzate reduces neurotoxic effect of hydrogen peroxide on human neuroblastoma cells. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2014, 9-10: 10-14.
- Jansen W, Brueckner GW. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актювегин форте (двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование). *PMЖ*, 2002, 10(12-13): 543-547.
- Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz. *Z Geriatrie*, 1992, 5: 46-55.
- Oswald WD, Steger W, Oswald B et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie*, 1991, 4(4): 209-220.
- Saletu B, Grunberger J, Linzmayer L et al. EEG Brain Mapping and Psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusion with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiology*, 1990-1991, 24: 135-148.
- Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B et al. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment. *Neurophysiobiol*, 1990-1991, 24: 49-56.
- Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Неврол журн*, 2008, 13(5): 39-44.
- Деревянных Е.А., Бельская Г.Н., Кноль Е.В. и др. Опыт применения актовегина при лечении больных с когнитивными расстройствами в остром периоде инсульта. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт»*, 2007, 20: 55-7.
- Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, Zakharov V, Eeg M, Vigonius U. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013 Dec 14, 3(1): 459-67.
- Efficacy and Safety of Actovegin in Post-stroke Cognitive Impairment [ARTEMIDA]//<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01582854?term=ARTEMIDA&rank=1§=X1256#all>.
- Guekht A, Skoog I, Korczyn A, Zakharov V. A multicentre randomized placebo-controlled trial to assess the effect of deproteinized hemoderivate in patients with poststroke cognitive impairment (ARTEMIDA study). *International Journal of Stroke*, 2016, 11(35): 41.