

И.В. ДАМУЛИН, д.м.н., профессор, кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, **Е.В. ЕКУШЕВА**, к.м.н., научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ
Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА И ПРОЦЕССЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

В статье рассматриваются различные аспекты нейропластичности у больных инсультом.

Подчеркивается динамичность этого процесса и неоднозначность вовлечения структур противоположного полушария головного мозга в процесс восстановления. Рассматриваются сроки от момента инсульта и активация различных отделов головного мозга в постинсультном периоде. Особое внимание уделяется вопросам нейрореабилитации у данной категории больных. Отмечается, что реабилитационные мероприятия следует начинать в раннем периоде инсульта, сразу после подтверждения этого диагноза и стабилизации состояния больного. Целями ранней реабилитации является профилактика постинсультных осложнений, минимизация имеющихся нарушений и максимальное восстановление утраченных функций. Рассматриваются механизмы действия и клиническая эффективность препарата ницерголин, являющегося полусинтетическим производным эрголина, у пациентов, перенесших инсульт. На фоне назначения ницерголина отмечается повышение регионарного мозгового кровотока, улучшение процессов утилизации глюкозы, активация синтеза белков. Подчеркивается, что ницерголин способен влиять на процессы нейропластичности и механизмы нейропротекции.

Ключевые слова: инсульт, нейропластичность, нейрореабилитация, ницерголин

Ишемический инсульт является серьезной медико-социальной проблемой в связи с глубокой и длительной инвалидизацией, а также с социальной дезадаптацией пациентов, которые обусловлены в большинстве случаев двигательными нарушениями [1–5]. В мире каждый год отмечается 16 млн новых, впервые в жизни возникших случаев инсульта [6], причем остаточные явления перенесенного нарушения мозгового кровообращения различной степени выраженности выявляются примерно у 75% больных [7]. И даже после интенсивных реабилитационных мероприятий умеренная или выраженная инвалидизация остается у 25–50% больных [4]. В частности, через 4 года после перенесенного инсульта лишь 6% больных отмечают удовлетворительное функционирование паретичной руки [8]. Причем восстановление двигательных функций в левой руке происходит хуже, чем в правой. Риск повторного острого сосудистого эпизода после первого инсульта составляет 26% в течение последующих 5 лет и 39% – в течение 10 лет [9] и в целом в 15 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции для лиц соответствующего возраста [10, 11].

В настоящее время ишемический инсульт встречается в 4 раза чаще, чем геморрагический, хотя в последнее время приводят и другие цифры – 6:4. Есть данные, свидетельствующие о том, что до 20–40% ишемических инфарктов в течение первой недели могут претерпевать геморрагические изменения (геморрагическое пропитывание). Особенно подвержены риску возникновения инсульта лица пожилого возраста. У мужчин инсульт встречается чаще, чем у женщин (1,33/1) [12].

У пациентов с нарушением мозгового кровообращения более чем в 50% случаев имеется артериальная гипертензия, в 25% – сахарный диабет, почти в 25% – указание в анамнезе на перенесенный в прошлом инсульт. Другими факторами риска развития инсульта являются поражения магистральных сосудов головного мозга, фибрилляция предсердий, курение, гиперлипидемия и повышенный уровень фибриногена. У лиц молодого возраста среди основных причин развития инсульта следует отметить церебральные эмболии, травму экстракраниальных сосудов, васкулопатии различного генеза, нарушение свертываемости крови, использование оральных контрацептивных препаратов, роды, наркоманию (особенно кокаиновую зависимость), а также заболевания, связанные с ВИЧ-инфицированием. Кокаин вызывает цереброваскулярные нарушения, воздействуя на тонус сосудов и артериальное давление, вызывая длительный вазоспазм, увеличивая синтез тромбосана и агрегацию тромбоцитов, способствуя тромбообразованию, он также повышает вероятность возникновения кардиогенных эмболий [13]. Хроническое употребление кокаина приводит к церебральной атрофии и патологии белого вещества полушарий головного мозга [14]. С помощью методов функциональной нейровизуализации при кокаиновой зависимости продемонстрированы множественные области церебральной гипоперфузии [14]. Довольно характерны для этой категории больных нарушения лобного типа, проявляющиеся, в частности, увеличением числа ошибок персеверативного типа при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек [15, 16].

Следует отметить васкулиты как причину инсульта у лиц моложе 50 лет, однако они наблюдаются лишь в 3–5% случаев [17]. При том что заболеваемость церебральными ангиитами

составляет 1–2 случая на 1 млн населения в год (для сравнения: системные васкулиты наблюдаются гораздо чаще – 39 случаев) [18]. Основным механизмом, приводящим к поражению нервной системы при воспалении стенки сосудов, является ишемия [18], возникновение которой при васкулитах связано с тремя патогенетическими факторами. Это обструкция сосудов, увеличение склонности к коагуляции крови, обусловленное влиянием провоспалительных цитокинов на поверхность эндотелия, и изменение сосудистого тонуса [18]. Однако чаще при ангиитах поражаются сосуды, кровоснабжающие висцеральные органы и периферические нервы [19]. Возможно, это обусловлено особенностями строения стенки церебральных сосудов (в частности, у эндотелия сосудов головного мозга лимфоцитарная адгезия меньше 5%, тогда как в других органах – 15–20%) и наличием гематоэнцефалического барьера [19, 20].

Понимание роли нейропластичности является критически важным для оптимизации функционального восстановления и снижения выраженности инвалидизации у лиц, перенесших инсульт [21–23]. Под нейропластичностью, по определению Всемирной организации здравоохранения, понимается способность клеток нервной системы регенерировать анатомически и функционально изменяться [24]. При этом процессы нейропластичности связаны не только с собственно нейронами. Также имеют значение качественные и количественные изменения нейрональных связей и глиальных элементов [25], развитие новых сенсомоторных путей и интеграций в ЦНС в процессе восстановления [26].

В основе т. н. быстрой нейропластичности лежит активация в коре головного мозга ранее не задействованных горизонтальных связей, а также модуляция (в частности, усиление) синаптической передачи [27, 28]. При этом при активации тормозящих ГАМК-А-рецепторов происходит снижение интенсивности нейропластических процессов, а активация глутаматергических NMDA-рецепторов (в период восстановления), норадренергических, допаминергических и серотонинергических рецепторов облегчает процессы нейропластичности [27]. Несколько упрощенным является представление о нейропластичности как о процессе однозначно положительном, поскольку в ряде случаев именно нейропластичность лежит в основе дезадаптации и инвалидизации больного, как, например, это бывает при постинсультной эпилепсии. Следует отметить возможное неблагоприятное влияние избыточно активной реабилитации в раннем периоде инсульта или черепно-мозговой травмы на процесс восстановления [29, 30]. Так, форсированная нагрузка на паретичную конечность в течение первой недели после острого нарушения мозгового кровообращения может приводить к задержке восстановления двигательных функций и увеличению очага поражения, а в течение 7–14 дней от начала инсульта – к задержке восстановления двигательных функций [30]. В основе неблагоприятного влияния избыточно активной и ранней реабилитации после нарушения мозгового кровообращения на процесс восстановления может лежать обусловленный физической активностью дополнительный выброс глутамата и катехоламинов, гипервозбуди-

мость нейронов в перифокальной зоне, а также нарушение баланса между процессами возбуждения и торможения [31]. Следует заметить, что негативно влияют на процесс восстановления после инсульта агонисты ГАМКергических рецепторов (в частности, бензодиазепиновые производные) и некоторые антиконвульсанты (фенитоин, фенобарбитал, бензодиазепиновые производные) [32, 33].

Выделяют три уровня восстановления двигательных функций после инсульта [3, 34]. Истинное восстановление – полное возобновление моторной функции к исходному уровню. Оно возможно при отсутствии гибели нейронов, когда патологический очаг состоит преимущественно из инактивированных вследствие отека, гипоксии и дишиза клеток. Второй уровень восстановления – компенсация, основным механизмом которой является функциональная перестройка и вовлечение новых, ранее не задействованных структур. Третий уровень – реадaptация или приспособление к имеющемуся дефекту (использование тростей, костылей и т. д.).

■ Под нейропластичностью понимают способность клеток нервной системы регенерировать анатомически и функционально изменяться, при этом имеют значение также качественные и количественные изменения нейрональных связей и глиальных элементов, развитие новых сенсомоторных путей и интеграций в ЦНС

Исследования, проведенные спустя 6–12 мес. после перенесенного инсульта, показывают, что в большинстве случаев спонтанного восстановления отмечается уменьшение двигательного дефицита, в т. ч. в виде увеличения независимости пациентов при передвижении и поддержании равновесия. При этом иных видимых улучшений в неврологическом статусе может и не быть, а сам больной «адаптируется» к имеющемуся дефекту. Предикторами неблагоприятного клинического исхода являются наличие контрактур у пациента уже в остром периоде инсульта и гипермобильность в крупных суставах паретичной ноги и в здоровой ноге [35]. К неблагоприятным факторам восстановления двигательных функций относят значительные размеры очага [34, 36], пожилой возраст (старше 65 лет, и особенно старше 80 лет) [34, 37], наличие когнитивных и эмоциональных нарушений [29, 34, 37], тяжелый неврологический дефицит в острую фазу инсульта [36] и промедление с началом реабилитационных мероприятий [29]. В течение первых двух месяцев после инсульта возможно развитие артропатий, значительно ухудшающих прогноз [34].

Весьма распространенным состоянием независимо от времени, прошедшего с момента развития церебрального поражения, является постинсультная депрессия, отмечаемая в 30–40% случаев [38, 39]. Показано, что аффективные нарушения развиваются через 3–24 мес. после инсульта, причем

наиболее часто в раннем восстановительном периоде [40]. Важно отметить, что наличие депрессии в первые полгода болезни является фактором риска возникновения в дальнейшем когнитивных нарушений и деменции [41], при том что и сам перенесенный инсульт в три раза увеличивает риск возникновения деменции [42]. Отмечена и обратная зависимость: наличие когнитивных нарушений сразу после инсульта является неблагоприятным в плане последующего развития депрессии признаком [41]. Таким образом, постинсультная депрессия является довольно серьезным осложнением инсульта, меняющим его течение и исход и затрудняющим проведение реабилитационных мероприятий.

■ В основе функционального восстановления после инсульта лежит спраутинг аксонов, синаптогенез и гипервозбудимость корковых нейронов как результат относительного ингибирования тормозящих ГАМКергических влияний и усиления глутаматергической нейротрансмиссии

Восстановление движений в паретичных конечностях может начаться уже в первые дни после инсульта, чаще – через 1–2 нед. Восстановление простых движений (объема, силы) происходит в основном в первые 3–6 мес., тогда как сложных двигательных навыков – может продолжаться до нескольких лет [34].

Сразу после коркового инсульта метаболическая активность поврежденного полушария головного мозга снижается [43]. Признаки структурных повреждений нейронов наблюдаются уже через 2 мин от момента сосудистой катастрофы [5]. Причем сами по себе нейроны составляют не более 5% всех элементов коры, значительную часть которой занимают астроциты и другие глиальные клетки [44]. Однако в любом случае нарушаются энергозависимые процессы, нейроны теряют способность поддерживать нормальный трансмембранный градиент ионов, причем и астроциты, и микрососуды, расположенные в зоне ишемии, довольно быстро подвергаются повреждению, в результате чего наступает их гибель либо по механизму апоптоза, либо некроза [5, 44–46]. Результаты методов функциональной нейровизуализации показали, что в области пенумбры отмечается частичное повреждение дендритов [5] и снижение активности нейронов на фоне развития ишемии [43], определенное функциональное восстановление которых возможно в условиях реперфузии [5]. Функциональная активность нейронов в этой зоне снижается, что связано с падением уровня кровотока [43]. «Выживаемость» и дальнейшая состоятельность церебральных клеток в зоне пенумбры определяется продолжительностью «терапевтического окна» [5]. Если кровоток в этот временной промежуток не восстанавливается, то происходит гибель нейронов, что клинически выражается нарушением двигательных, сенсорных, речевых и других церебральных функций.

После инсульта, помимо компенсаторных процессов в поврежденной зоне, происходит активация ранее незадействованных отделов головного мозга и многоуровневая реорганизация функциональной системы, которая обеспечивает поврежденную функцию. Имеет значение и уменьшение выраженности диализа, что происходит на протяжении дней и недель от момента начала инсульта [43]. Активируются сохранные, ранее не задействованные в осуществлении нарушенной функции отделы пораженного полушария, гомологичные отделы непораженного полушария и нейроны перинфарктной зоны [43, 47]. В основе этого процесса лежит спраутинг аксонов, синаптогенез и гипервозбудимость корковых нейронов как результат относительного ингибирования тормозящих ГАМКергических влияний и усиления глутаматергической нейротрансмиссии [5, 43]. Эти механизмы, лежащие в основе восстановления после перенесенного инсульта, в контр- и ипсилатеральном полушариях носят сходный характер [43]. Следует подчеркнуть, что церебральная реорганизация после инсульта не является стабильной, «застывшей», – она динамична на протяжении всего процесса восстановления. При этом процессы нейропластичности и, соответственно, потенциал восстановления зависят от времени, прошедшего с момента начала инсульта [5, 22].

Важно подчеркнуть различия в процессах ремоделирования, являющихся одним из проявлений нейропластичности, в зависимости от размера ишемического очага [5, 43]. При небольших очагах, захватывающих до 5–15% полушария головного мозга, происходит активация частично сохранившейся ткани в перинфарктной зоне и изначально имеющей такую же, как погибшая ткань, функциональную «специализацию». Этот процесс, ограничивающийся лишь областью вокруг очага поражения, можно рассматривать в подобных случаях как оптимальный для адекватного восстановления [43]. Таким образом, реорганизация сохранившихся структур в зоне первичной моторной коры (область M_1) оказывается более эффективной для восстановления двигательного паттерна, чем «заместительное» вовлечение премоторной коры [43]. В этой связи следует заметить, что исследования на здоровых добровольцах свидетельствуют лишь об активации зоны M_1 при произвольных движениях, по сравнению со значительной активацией различных зон, включая дополнительную моторную кору, обоих полушарий при движениях пассивных [48].

При обширных инфарктах процессы ремоделирования носят иной характер: они вовлекают располагающиеся «на отдалении» зоны коры. Так, например, при поражении области M_1 происходит активация сохранившейся частично или полностью интактной премоторной коры пораженного полушария и гомологичных отделов противоположной гемисферы, поскольку область M_1 не может компенсировать двигательный дефект [5, 43]. Активации премоторной коры в процессах восстановления при поражении первичной моторной коры придается особая роль, поскольку она имеет тесные двусторонние связи как с областью M_1 , так и со спинным мозгом, а также обширные транскаллозные взаимодействия с противоположным полушарием, играющие важ-

ную роль в обеспечении движений [43]. Имеет значение и вовлечение других церебральных областей пораженного полушария. В частности, наличие ранней (на 11-й день от начала инсульта) активации дополнительной моторной коры и нижних отделов теменной доли пораженного полушария является прогностически благоприятным в плане восстановления двигательных функций признаком [43]. Отсутствие описанной активации характерно для больных с минимальным восстановлением либо при отсутствии компенсации неврологического дефицита. Увеличение возбуждения дополнительной моторной коры при пассивных движениях паретичной конечностью свидетельствует о важности афферентного потока для обеспечения нарушенных после инсульта двигательных функций [43]. Благоприятным прогностическим признаком является сохранность латеральной зоны премоторной коры пораженного полушария, как и увеличение активности гомологичной области интактной гемисферы и сенсомоторных областей обоих полушарий, что сопровождается улучшением ходьбы на фоне интенсивных реабилитационных мероприятий [43]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что именно первичная моторная кора пораженной гемисферы обеспечивает восстановление движений в паретичной руке [43]. Рассматривая эти данные, следует учитывать и то, что у здоровых лиц в популяции до 80% волокон кортикоспинального тракта переходят на противоположную сторону, образуя перекрест Мистичелли [49], а примерно 15% волокон, входящих в кортикоспинальный тракт, перекреста не совершают [50]. Полный односторонний перекрест, гораздо чаще отмечаемый в отношении левополушарных нисходящих кортикоспинальных трактов, описан приблизительно в 14–16% случаев [49, 50]. Наблюдаются также случаи полностью неперекрещенных путей (в 2,3% случаев) [49].

■ Стратегически важными звеньями в лечении инсульта являются реперфузия с целью восстановления кровотока в зоне ишемии и нейрональная протекция, которая реализуется на клеточном уровне и направлена на различные этапы ишемического каскада

Важно подчеркнуть, что после инсульта, приведшего к поражению первичной сенсорной коры, реорганизация афферентных путей проявляется изменением не только пространственных характеристик (вовлечением различных структур головного мозга «на отдалении»), но и временных параметров (большей длительностью потенциалов) поступающего сенсорного потока [5]. Целый ряд генетически детерминированных нейротрофических факторов, в частности нейромодулин и фактор роста, способствуют процессам ремоделирования в периинфарктной зоне, стимулируя синаптогенез и спраутинг аксонов, в то время как нейропептин-1, семафорин 3А и другие факторы тормозят описанные процессы. Баланс между стимулирующими и ингибирующими

ми составляющими и обеспечивает возможное, с учетом характера и объема повреждения, восстановление утраченных функций как при инсульте, так и при других повреждениях нервной системы, например при спинальной травме, а также при нормальном развитии. Причем при ишемическом инсульте активация стимулирующих ремоделирование факторов, позитивно влияющих на нейропластичность, происходит раньше, чем ингибирующих, что подтверждено экспериментальными данными [5]. Обращает на себя внимание тот факт, что межиндивидуальные различия в степени компенсации постинсультного дефекта в значительной мере детерминированы генетически.

Афферентная система имеет значительный потенциал компенсации, что в немалой степени связано со значительной протяженностью и широкой распространенностью сенсорных волокон даже на церебральном уровне [5]. Восходящие соматосенсорные потоки от разных частей тела достигают через проекционные ядра таламуса преимущественно первичной сенсорной коры (область S_1) в соответствии со строгой топологической организацией афферентных потоков. Но, кроме того, сенсорные волокна широко связаны с различными отделами коры, что является анатомической основой восстановления после инсульта. При этом существует тесное афферентно-эфферентное взаимодействие между первичными, вторичными и третичными корковыми полями [5].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у больных с худшим восстановлением двигательных и речевых функций после инсульта отмечается более значительная активация интактного полушария [47], тогда как благоприятный прогноз наблюдается при большей вовлеченности церебральных областей пораженной гемисферы, в частности сенсомоторной, премоторной и дополнительной моторной коры [43]. Аналогичные данные продемонстрированы и в отношении сенсорного дефицита: лучшее восстановление происходит при латерализованном, напоминающем норму паттерне церебральной возбудимости в отличие от билатеральной активации областей головного мозга [5]. Одним из объяснений этого явления может быть предположение о том, что у больных с поражением наиболее специализированных зон коры (в частности, прецентральной извилины, корковых зон, ответственных за речевые функции) происходит более интенсивное вовлечение гомологичных зон противоположного полушария. Однако даже значительная выраженность данного процесса в интактной гемисфере не может привести к удовлетворительной компенсации нарушенных функций [47]. Другим объяснением «церебральной латерализации» в постинсультном периоде может быть неоднозначное для восстановительного процесса значение активации противоположного полушария: положительное на начальном этапе, в дальнейшем оно, по всей видимости, приобретает дезадаптивную роль вследствие развития межполушарного торможения, приводящего к снижению вовлеченности и возбудимости сохранных структур в зоне инфаркта и около нее [47]. Однако есть данные, свидетельствующие об обратном: лучшее восстановление отмечено на фоне значительной активации

ции гомологичных зон интактной гемисферы [47]. Следует заметить, что сразу после инсульта данный процесс может носить «чисто» пассивный, не приводящий к функциональному улучшению характер, обусловленный нарушением транскаллозального торможения, в дальнейшем наблюдаются функциональные и структурные перестройки, сохраняющиеся на протяжении длительного периода времени, клинически сопровождаясь существенным восстановлением [43]. В частности, с помощью функциональной МРТ показана активация сенсомоторной, премоторной и дополнительной моторной коры интактного полушария, в корковых зонах которого региональные гемодинамические изменения наиболее выражены, а также премоторной области пораженной гемисферы при выполнении пальцами паретичной руки теппинг-теста [43].

■ Применение ницерголина в восстановительном периоде после инсульта улучшает течение реабилитационного периода, ускоряет восстановление когнитивных и двигательных функций и улучшает качество жизни пациентов

В терапии инсульта оптимальным и стратегически важным является воздействие на патогенетические механизмы, приводящие к поражению головного мозга, как в остром периоде нарушения мозгового кровообращения, так и по его завершении. Лечение постинсультных нарушений носит дифференцированный характер, что определяется гетерогенностью патологического процесса. Вследствие большого числа этиопатогенетических механизмов не существует единого и стандартизированного метода терапии данной категории больных. В любом случае должны учитываться причины, приведшие к возникновению острой сосудистой катастрофы. Именно поэтому ведение больных с эмболией кардиогенного генеза, окклюзией или стенозом магистральных артерий головы или преимущественным поражением мелких церебральных сосудов будет различаться.

Основными направлениями комплексного лечения ишемического инсульта являются базисная терапия (коррекция основных жизненно важных функций), реперфузионная терапия (применение антикоагулянтов, антиагрегантов и тканевых активаторов плазминогена), нейропротекция (предупреждение, прерывание и уменьшение повреждающего воздействия на мозг), нейрореабилитация и вторичная профилактика [51].

Следует отметить, что стратегически важными звеньями в лечении инсульта, вне зависимости от вызвавшей его причины, являются два тесно связанных между собой направления: реперфузия с целью восстановления кровотока в зоне ишемии и нейрональная протекция, которая реализуется на клеточном уровне и направлена на различные этапы ишемического каскада. Нейропротекция является стратегически важным звеном в лечении пациентов с острым нарушением

мозгового кровообращения и заключается в предотвращении гибели еще жизнеспособных нейронов и уменьшении необратимых повреждений вокруг очага инфаркта (зона «ишемической полутени»).

Одним из основных критериев выбора препарата при проведении восстановительного лечения у постинсультных больных является их благоприятное воздействие на процессы нейропластичности тканей головного мозга [52, 53]. Широкий спектр лекарственных средств оказывает стимулирующее или ингибирующее влияние на процессы пластичности в головном мозге после острого нарушения кровообращения. Результирующий эффект препарата определяется как распространенностью и локализацией очага поражения, так и сроками проводимой терапии, ее взаимодействием с другими лечебными мероприятиями [21]. Недостаточный клинический ответ при использовании лекарственных средств с нейропротективными свойствами или его отсутствие у больных после инсульта могут быть обусловлены рядом факторов: поздним назначением лекарственного средства, неадекватными дозами его приема и отсутствием эффективной базисной и реперфузионной терапии [54]. Кроме того, обширность и тяжесть очагового поражения вещества мозга вследствие ишемии диктует необходимость комплексного подхода при ведении данной категории пациентов с использованием нескольких препаратов, имеющих различные механизмы нейропротекторного действия и влияющих на многие патогенетические звенья церебральной ишемии [52, 53]. Современный ангионевролог должен хорошо знать не только показания и противопоказания к назначению различных лекарственных средств, но и их фармакокинетику, фармакодинамику и особенности взаимодействия разных препаратов между собой. Именно тогда можно достичь наибольшего эффекта лечения, индивидуально подобранного для каждого пациента.

Ницерголин (Сермион, Pfizer) является гидратированным полусинтетическим производным алкалоида спорыньи и содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты. Терапевтическая эффективность этого препарата определяется двумя основными фармакологическими свойствами: прямым альфа-адреноблокирующим действием, приводящим к улучшению кровотока, и непосредственным воздействием на церебральные нейротрансмиттерные системы: норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую, повышая их функциональную активность. Следует также отметить антиагрегантный эффект при применении этого лекарственного средства, в основе которого лежит влияние на тромбоциты.

Ницерголин первоначально рассматривался как сосудистый препарат, действующий антагонистически на альфа-1-адренергические рецепторы, а его клиническую эффективность связывали с расширением сосудов, снижением сосудистого сопротивления и увеличением артериального кровотока и последующим улучшением кровоснабжения головного мозга [55–57]. На основании этого он использовался в клинической практике в основном для лечения деменции,

СЕРМИОН®

НИЦЕРГОЛИН

**ДОКАЗАННАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ**



Сермион® – препарат для лечения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией^{1,2}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРМИОН® (НИЦЕРГОЛИН)

СЕРМИОН® (ницерголин): вазоактивное вещество. Ницерголин – производное эрголина, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге, снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие.

ПОКАЗАНИЯ: острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза и эмболии сосудов головного мозга), в том числе транзиторная церебральная атака, сосудистая деменция и головная боль, вызванная вазоспазмом. Острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: недавно перенесенный инфаркт – миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину или другим компонентам препарата, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ: таблетки по 5, 10 и 30 мг: внутрь 5–10 мг три раза в сутки с одинаковыми интервалами между приемами в течение длительного периода времени (до нескольких месяцев). При сосудистой деменции пока-

зано применение 30 мг два раза в сутки (при этом каждые 6 месяцев рекомендуется консультироваться с врачом о целесообразности продолжения лечения). Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций: внутримышечно – 2–4 мг (2–4 мл) два раза в сутки; внутривенно – медленная инфузия 4–8 мг в 100 мл раствора натрия хлорида 0,9% или раствора декстрозы 5–10%; по назначению врача эту дозу можно вводить несколько раз в день; внутриартериально – 4 мг в 10 мл раствора натрия хлорида 0,9% вводят в течение 2 минут. Раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления. Доза, длительность терапии и способ введения зависят от характера заболевания. Предпочтительно начинать терапию с парентерального введения, а затем перейти на прием препарата внутрь для поддерживающего лечения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: редко – выраженное снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения; головокружение; диспепсия; ощущение жара; кожные высыпания; сонливость и бессонница. Возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови, этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии. Побочные эффекты обычно легко или умеренно выражены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: в терапевтических дозах Сермион® не влияет на АД, однако у пациентов с гипертензией может вызывать постепенное снижение АД. После парентерального введения пациенту рекомендуется полежать несколько минут в горизонтальном положении, особенно в начале лечения. Препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, под наблюдением врача.

Более подробная информация о применении Сермиона указана в инструкции по применению.

- Реклама.
- Список литературы:**
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® (ницерголин) П N012181.01-041011.
 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® (ницерголин) лиофилизат.



ООО «Пфайзер»: 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С),
тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.

обусловленной цереброваскулярной недостаточностью. Однако дальнейшие исследования показали, что ницерголин обладает гораздо более широким спектром действия – на молекулярном и клеточном уровне, действуя на сосуды, форменные элементы крови (тромбоциты) и нейроны [57]. В настоящее время обсуждаются разнообразные биологические эффекты рассматриваемого лекарственного средства: нейротрофическое влияние (влияние на фактор роста нервов и активизация холинергических нейронов), антиоксидантное действие (уменьшение образования свободных радикалов), стимуляция синаптической пластичности, снижение апоптоза и торможение отложения бета-амиоида, что, безусловно, оказывает положительное влияние на процессы нейропластичности.

На фоне назначения ницерголина отмечается повышение регионального мозгового кровотока, улучшение процессов утилизации глюкозы, активация синтеза белков [56–59]. Содержащийся в составе молекулы ницерголина остаток никотиновой кислоты оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие на мышечную оболочку сосудов, что наиболее ярко проявляется в отношении сосудов головного мозга и конечностей. В эксперименте было показано, что ницерголин снижает сопротивление сосудов каротидной и вертебрально-базиллярной систем и улучшает церебральный кровоток и метаболизм [57]. Отмечено положительное влияние курсового приема ницерголина на липидный обмен, в частности снижение процессов перекисного окисления липидов [60].

Безопасность, эффективность и хорошая переносимость ницерголина подтверждены в многочисленных исследованиях у пациентов с когнитивными нарушениями, цереброваскулярной патологией и заболеваниями периферических сосудов [57]. При пероральном приеме препарат имеет линейную фармакокинетику, которая практически не зависит от возраста, быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте [57]. Прием пищи практически не оказывает влияния на степень и скорость всасывания

ницерголина. В отличие от другого производного спорыньи – гидергина, ницерголин, преимущественно в виде метаболитов, выводится почками (80%), и лишь около 20% – через кишечник [57]. На здоровых испытуемых было показано, что после перорального приема препарата его максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 3 ч, а период полураспада составляет около 15 ч [57]. Ницерголин обычно назначается в дозе 30 мг два раза в день, а продолжительность курса терапии составляет от 2 до 12 мес. и более [56, 57].

Важным показанием для назначения этого препарата являются двигательные и когнитивные постинсультные нарушения [57, 60]. Помимо улучшения в познавательной сфере, в частности скорости передачи и обработки информации, что подтверждается данными исследования когнитивного вызванного потенциала P300, у пациентов отмечено и уменьшение выраженности постинсультного двигательного дефекта [57]. Наиболее значительный результат отмечен у больных с меньшей степенью гемипареза. Таким образом, использование ницерголина у пациентов, перенесших инсульт, улучшает течение реабилитационного периода, ускоряет восстановление как когнитивных, так и двигательных функций, положительно сказываясь в конечном итоге на качестве жизни пациентов.

Следует подчеркнуть, что возможности нейрональной реорганизации сразу после инсульта и в последующем, так же как при другой патологии нервной системы, – при обучении здоровых лиц никогда не остаются «закрытыми» [5]. Однако процессы структурной и функциональной перестройки, в наибольшей степени характерные для раннего онтогенеза и наблюдающиеся в остром и подостром периоде инсульта, в последующем постинсультном периоде замедляются. Поэтому крайне важным является изучение механизмов компенсаторных процессов в нервной системе после повреждения с целью создания новых методов, которые позволят улучшить эффективность нейрореабилитационных мероприятий.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 328.
2. Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. и соавт. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом. *Качество жизни. Медицина*, 2006, 2 (13): 62-70.
3. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. *Русск. мед. журн.*, 2003, 11 (25): 1390-4.
4. Leipert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr. Opin. Neurol.*, 2008, 21: 639-43.
5. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev. Neurosci.*, 2009, 10: 861-72.
6. Wissel J, Olver J, Stibrant Sunnerhagen K. Navigating the poststroke continuum of care. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2013, 22 (1): 1-8.
7. Lawrence ES, Coshall C, Dundas R et al. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. *Stroke*, 2001, 32: 1279-84.
8. Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ. The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. *Disabil. Rehabil.*, 1999, 21 (8): 357-64.
9. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AD et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011, 42: 1489-94.
10. Стаховская Л.В., Скворцова В.И., Чазова И.Е. Вторичная профилактика ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2003, 5(8): 473-6.
11. Танашян М.М., Домашенко М.А. Вторичная медикаментозная профилактика ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2006, 8(8): 86-91.
12. Cummings JL, Trimble MR. Concise Guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology. 2nd ed. -Washington, London: American Psychiatric Publishing, Inc., 2002. 275.

13. Donaghy M. Toxic and environmental disorders of the nervous system. In: Brain's Diseases of the Nervous System. Tenth edition. Ed. by J. Walton. Oxford etc.: Oxford University Press, 1993: 513-29.
14. Enevoldson TP. Recreational drugs and their neurological consequences. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004, 75 (Suppl. 3): 9-5.
15. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacol.* 1999, 146: 373-90.
16. Verdejo-Garcia A, Lopez-Torrecillas F, Gimenez CO, Perez-Garcia M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. *Neuropsychol. Rev.* 2004, 14 (1): 1-41.
17. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J. Neurol.* 2001, 248: 451-68.
18. Joseph FG, Scolding NJ. Cerebral vasculitis: a practical approach. *Pract. Neurol.* 2002, 2: 80-93.
19. Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998, 65: 10-22.
20. Салихов И.Г., Богданов Э.И., Заббарова А.Т., Васильева А.В. Принципы диагностики церебральных васкулитов. Казань: КГМУ, 2001. 27.
21. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Ж. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2004, 104 (3): 73-9.
22. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. *Ж. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2013, 113 (12/2): 35-41.
23. Bowden MG, Woodbury ML, Duncan PW. Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: future directions for rehabilitation clinical trials. *Curr. Opin. Neurol.* 2013, 26: 37-42.
24. World Health Organization. Neuroplasticity and repair in the central nervous system. Implications for Health Care. Geneva: World Health Organization, 1983. 56.
25. Nieto-Sampedro M, Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age. *J. Neural Transm.* 2005, 112: 3-27.
26. Popovich DB, Popovich MB, Sinkjaer T. Neurorehabilitation of upper extremities in humans with sensory-motor impairment. *Neuromodulation.* 2002, 5(1): 54-67.
27. Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist.* 2004, 10: 163-73.
28. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain.* 2001, 124: 1171-81.
29. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Статолокомоторные нарушения у больных с полушарным инсультом. *Клин. геронтол.* 2007, 13(8): 42-9.
30. Grotta JC, Noser EA, Ro T et al. Constraint-induced movement therapy. *Stroke.* 2004, 35 (Suppl. 1): 2699-701.
31. Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. *Stroke.* 2000, 31: 223-30.
32. Calautti C, Baron J-C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adult. *Stroke.* 2003, 34: 1553-66.
33. Hasbani MJ, Underhill SM, De Erausquin G, Goldberg MP. Synapse loss and regeneration: A mechanism for functional decline and recovery after cerebral ischemia? *Neuroscientist.* 2000, 6: 110-9.
34. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпоронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 560.
35. Васильев А.С., Бабенков Н.В. Носенко Е.М. и соавт. Реабилитация и ведение больных с полушарным инсультом в свете новой концепции патогенеза постинсультного двигательного дефицита. *Клин. вестн.* 2001, 2: 34-7.
36. Tzvetanov P, Rousseff RT, Milanov I. Lower limb SSEP changes in stroke – predictive values regarding functional recovery. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002, 105: 121-7.
37. Petrilli S, Durufle A, Nicolas B et al. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2002, 11: 330-5.
38. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 208.
39. Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M et al. Poststroke depression: an 18 month follow-up. *Stroke.* 2003, 34: 138-43.
40. Zavoreo I, Basic-Kes V, Bosnar-Puretic M, Demarin V. Post-stroke depression. *Acta Clin. Croat.* 2009, 48: 329-33.
41. de Haan EH, Nys GM, Van Zandvoort MJ. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Curr. Opin. Neurol.* 2006, 19: 559-64.
42. Kaffashian S, Dugravot A, Brunner EJ et al. Midlife stroke risk and cognitive decline: a 10-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *Alzheim. Dement.* 2013, 9: 572-9.
43. Dancause N. Vicarious function of remote cortex following stroke: recent evidence from human and animal studies. *Neuroscientist.* 2006, 12(6): 489-99.
44. del Zoppo GJ. Stroke and endovascular protection. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354(6): 353-5.
45. Свворцова В.И. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. *Consilium Medicum.* 2004, 6(8): 610-4.
46. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврол. журн.* 2007, 12(4): 4-8.
47. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Curr. Opin. Neurol.* 2006, 19: 76-83.
48. Onishi H, Sugawara K, Yamashiro K et al. Neuromagnetic activation following active and passive finger movements. *Brain and Behavior.* 2013, 3(2): 178-92.
49. Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P et al. Development and malformations of the human pyramidal tract. *J. Neurol.* 2004, 251: 1429-42.
50. Moller AR. Neural Plasticity and Disorders of the Nervous System. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2006. 394.
51. 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.* 2013, 44: 870-947.
52. Ковальчук В.В., Тыттерова А.М. Комбинация Актовегина и Цераксона как фактор реализации механизмов нейропластичности у неврологических пациентов. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия.* 2013, 2(15): 20-4.
53. Стаховская Л.В., Ефремова Н.М., Шамалов Н.А. и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. Приложение «Инсульт».* 2010, 9: 13-7.
54. Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx.* 2004, 1(1): 46-70.
55. Cattabeni F. Protein kinase C in synaptic plasticity: A molecular target in the treatment of cognitive disorders. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1997, 8 (Suppl.1): 6-11.
56. Winblad B, Carfagna N, Bonura L et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs.* 2000, 14: 267-87.
57. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin. Drug Invest.* 2008, 28: 533-52.
58. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушения когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб.: ВМедА, 2006: 158.
59. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и соавт. Деменции. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010: 272.
60. Руденко Г.М., Музыченко А.П. Результаты клинического изучения препарата сермион (анализ данных фармакологического комитета). М., 1987: 31.