

Е.В. КОСТЕНКО¹, Л.В. ПЕТРОВА²¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва² ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПОДДЕРЖКА В КОМПЛЕКСЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНЫМИ ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ: РОЛЬ НЕЙРОЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Статья посвящена медикаментозной поддержке реабилитационных мероприятий при постинсультных двигательных расстройствах. Рассмотрен подход к выбору нейроцитопротекторов с позиций концепции нейропластичности и мультимодального действия. Представлены результаты собственного наблюдения применения цитиколина (Цераксон®) в комплексной программе медицинской реабилитации пациентов после ишемического инсульта (ИИ). Показана высокая эффективность применения цитиколина в комплексной реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ, что выразилось в улучшении функции ходьбы, повышении функциональной независимости, повседневной активности и качества жизни. Выводы. Применение современных нейроцитопротекторов в комплексе реабилитационных программ является важным условием достижения максимально возможных результатов реабилитации, направленной на улучшение функционирования и повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, нейроцитопротекторы, инсульт, постинсультные двигательные нарушения, цитиколин.

E.V. KOSTENKO¹, L.V. PETROVA²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow² Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

DRUG SUPPORT IN A COMPLEX OF REHABILITATION MEASURES FOR PATIENTS WITH POST-MOTOR IMPAIRMENT: THE ROLE OF NEUROCYTOPROTECTORS

The article is devoted to medical support of rehabilitation measures for post-stroke motor disorders. The approach to the selection of neurocytoprotectors from the positions of the concept of neuroplasticity and multimodal action is considered. The results of our own observation of the use of citicoline (Ceraxon®) in the complex program of medical rehabilitation of patients after ischemic stroke are presented. The high efficiency of citicoline application in complex rehabilitation of patients in the early recovery period of ischemic stroke is shown in the form of improving walking function, increasing functional independence, daily activity and quality of life.

Conclusions. The use of modern neurocytoprotectors in a complex of rehabilitation programs is an important and indispensable component for achieving the maximum possible results of rehabilitation aimed at improving the functioning and quality of life of patients.

Keywords: medical rehabilitation, neurocytoprotectors, stroke, post-stroke motor disorders, citicoline.

Несмотря на значительные успехи терапии пациентов в острейшем и остром периоде мозгового инсульта (МИ), сохраняется высокая медико-социальная значимость проблемы инвалидизации после инсульта, которая достигает 3,2 случая на 10 тыс. населения и стоит на 1-м месте среди всех причин первичной инвалидности [1]. По данным М. Brainin (2013), наиболее частыми последствиями инсульта, ограничивающими повседневную активность пациентов, являются моторные нарушения (центральные парезы, атаксии, нарушение позы и походки), постинсультные болевые синдромы, депрессии и нарушения речи [2]. Нарушение

двигательной функции различной степени тяжести развивается у 50–80% выживших пациентов. По данным Регистра инсульта НИИ неврологии РАМН (2010), к концу острого периода инсульта гемипарезы наблюдались у 81,2% выживших больных, в том числе: гемиплегия – у 11,2%, грубый и выраженный гемипарез – у 11,1%, легкий и умеренный гемипарез – у 58,9%. Двигательные нарушения (параличи и парезы) часто сочетаются с другим неврологическим дефицитом: нарушением чувствительности, речевыми и мозжечковыми расстройствами и др. [3, 4]. Медицинская реабилитация является неотъемлемой частью медицинской помощи пациентам с МИ. Рацио-

нальное применение медикаментозных и немедикаментозных методов лечения в составе индивидуальных реабилитационных программ позволяет достигать максимально возможного восстановления функции головного мозга, функционирования пациентов, их активности и участия в повседневной жизни. В соответствии с современными представлениями, фармакотерапия относится к факторам поддержки реабилитационного процесса [5].

Концепция раннего начала реабилитационных мероприятий (в первые 12–48 часов от развития заболевания) основана на знаниях о том, что наибольшая интенсивность репаративных процессов и активация церебральной нейропластичности наблюдаются в ранний восстановительный период МИ [6, 47]. Своевременное начало реабилитации способствует максимально возможному восстановлению поврежденных структур и функций ЦНС. Реабилитационный комплекс включает мультидисциплинарный подход с использованием индивидуальных методов кинезиотерапии, физиотерапии, массажа, электростимуляции, рефлексотерапии, психотерапии и обязательную медикаментозную коррекцию постинсультных состояний. Наряду с базисной терапией, терапией, направленной на вторичную профилактику инсульта, проводится специфическая патогенетическая терапия в зависимости от подтипа МИ [7–12]. Важную роль в реабилитационном процессе играет стратегия нейропротекции, направленная на предотвращение и уменьшение повреждения нейронов в условиях ишемии, влияющая на клеточные механизмы нейрорегенерации и церебральную реорганизацию, что приводит не только к структурному и метаболическому, но и к функциональному восстановлению [13–21].

Большинство современных нейрофармакологических препаратов обладают нейромедиаторным или вазомоторным типом действия с косвенным воздействием на структурно-функциональные характеристики нейрональных мембран, ионный транспорт, процессы энергетического метаболизма. Однако эти препараты не обладают точечным, направленным на конкретные звенья патогенеза действием и являются средствами неспецифической ноотропной или нейротрофической терапии. Исключением является препарат цитиколин (Цераксон, компания FERRER INTERNACIONAL S.A., Испания), эффективность которого при различных заболеваниях ЦНС доказана многочисленными клиническими исследованиями [22–43]. Благодаря своим фармакологическим свойствам и клиническим возможностям цитиколин (Цераксон) является уникальным препаратом – нейропротектором, применяющимся при лечении заболеваний, сопровождающихся повреждением нейронов ишемического, травматического или дегенеративного характера. Действующее вещество цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) относится к группе нуклеотидов; состоит из рибозы, пиррофосфата, цитозина (азотистое основание) и холина. ЦДФ-холин является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) – основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейроны, играет важную роль в клеточном метаболизме [37, 42]. Цитиколин показал положительные результаты на моделях повреж-

дения ЦНС: он сохранял кардиолипид и сфингомиелин в мембранах; снижал высвобождение арахидоновой кислоты; стимулировал синтез глутатиона и активность глутатионредуктазы; ослаблял перекисидацию липидов; восстанавливал активность Na^+/K^+ -АТФазы. Эти эффекты отчасти объясняют способность цитиколина снижать активность фосфолипазы А2 [26, 28, 37]. Будучи донором холина для синтеза нейротрансмиттера ацетилхолина, цитиколин стимулирует активность тирозингидроксилазы и способствует высвобождению допамина. Цитиколин (Цераксон) обладает высокой биологической доступностью – до 99%, элиминация из организма осуществляется в основном с выдыхаемым воздухом и с мочой. Пиковые уровни в плазме носят двухфазный характер: первый пик – через 1 час после перорального приема, второй – через 24 часа. При курсовом применении цитиколина (Цераксона) не развивается лекарственная зависимость и толерантность, а при прекращении его приема не наблюдается синдрома отмены [30, 31, 39].

Огромное количество публикаций подтверждают эффективность цитиколина (Цераксона) при коррекции когнитивных нарушений, а также неврологического дефицита у больных с ишемическим инсультом (ИИ) в острый период [22–24, 27, 29, 33–38, 40, 43]. Изучение эффектов нейропротекторов при МИ продолжается. Интеграция цитонейропротекторов в реабилитационный процесс является перспективным научно-практическим направлением [44, 46, 47]. Представляет интерес изучение влияния цитиколина (Цераксона) на восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших инсульт, при включении его в схемы реабилитационных программ в восстановительном периоде ИИ на амбулаторном этапе.

Важную роль в реабилитационном процессе играет стратегия нейропротекции, направленная на предотвращение и уменьшение повреждения нейронов в условиях ишемии, влияющая на клеточные механизмы нейрорегенерации и церебральную реорганизацию, что приводит не только к структурному и метаболическому, но и к функциональному восстановлению

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости нейропротектора цитиколина (Цераксона) в комплексной реабилитации пациентов с двигательными нарушениями в раннем восстановительном периоде ИИ в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 110 пациентов в восстановительном периоде ИИ: 43 мужчины (39,1%) и 67 женщин (60,9%) в возрасте от 38 до 72 лет (средний возраст – $58,0 \pm 9,74$ лет).

С помощью КТ или МРТ головного мозга у 46 (41,8%) обследованных больных верифицированы признаки

перенесенного инфаркта головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии; у 53 человек (48,2%) – в бассейне левой средней мозговой артерии; у 11 пациентов (10%) выявлены очаги в стволе мозга и мозжечке.

Все пациенты предъявляли жалобы на слабость и ограничение движений в конечностях на стороне гемипареза: правосторонний гемипарез наблюдался у 62 пациентов (56,4%), левосторонний гемипарез – у 48 (43,6%). Хромата, нарушение переноса пораженной конечности отмечались в 100% случаев; у 38,1% пациентов был нарушен перекат стопы; 41,8% пациентов пользовались дополнительными средствами опоры.

Также при неврологическом осмотре у больных выявлялись координаторные (77,3%), чувствительные (88,2%) нарушения и речевые расстройства (29%) в виде элементов моторной афазии – у 21 (19%) пациента, сенсорной – у 9 (8,2%) больных; смешанной афазии – у 2 (1,8%) человек. Когнитивные изменения были отмечены у 73 (66,4%) больных со средним баллом по шкале MoCA $22,5 \pm 1,15$.

Значимые изменения в группе пациентов, принимавших цитиколин в раннем реабилитационном периоде, прослеживались уже через 2 месяца и сохраняли тенденцию к росту на протяжении последующих 4 недель реабилитации, достигая максимума к окончанию исследования

У большинства пациентов диагностировались следующие коморбидные заболевания. Артериальная гипертензия наблюдалась у 107 (97,2%) пациентов. Диагноз ишемической болезни сердца был поставлен у 65 (59%); стенокардии напряжения – у 57 (51,8%); мерцательной аритмии – у 36 (32,7%) пациентов; хроническая сердечная недостаточность (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), 1995) I и II стадии наблюдалась у 37 (33,6%) и 22 (22,7%) пациентов соответственно. Среди исследуемых больных 23 (20,9%) человека страдали сахарным диабетом II типа. К началу исследования соматическое состояние всех больных соответствовало состоянию ремиссии или компенсации.

В исследование не включались пациенты с глубокой степенью двигательного дефицита; тотальной афазией; выраженными когнитивными нарушениями; эпилепсией; тяжелыми, декомпенсированными или нестабильными соматическими заболеваниями.

Пациентам проводилось полное неврологическое обследование с комплексной оценкой функции движения.

■ Определение степени пареза по 6-балльной системе оценки двигательных нарушений Британского совета медицинских исследований (Harrison): 0 баллов соответствует отсутствию пареза, 5 баллов – наличию пlegии.

■ Исследование мышечного тонуса по модифицированной шкале спастичности Ашфорта.

■ Индекс ходьбы Хаузера, который отражает как мобильность больного, так и его потребность во вспомогательных средствах передвижения: 0 – походка не изменена; 1 – уверенная ходьба с легким прихрамыванием на

паретичную ногу; 2 – возможна ходьба без опоры с хромотой на паретичную ногу; 3 – уверенная ходьба с опорой, возможно перемещение на 15–20 м без опоры; 4 – ходьба с опорой, в основном в пределах помещения, с трудом по лестнице, возможно перемещение в пределах нескольких метров без опоры; 5 – резко ограниченная ходьба с опорой в пределах нескольких метров; 6 – ходьба только с посторонней помощью; 7 – не ходит, возможно самостоятельное стояние; 8 – не может самостоятельно ходить, стоять.

■ Тест на прохождение 10 м (Gate Speed) – исследуется скорость прохождения 10 м по ровной поверхности в привычном темпе и максимально возможная скорость передвижения. При этом допустимы опора на ассистента и/или использование вспомогательных средств (трость, ортопедическая обувь и пр.).

Поскольку предполагаемое улучшение двигательной активности взаимосвязано с повышением активности в повседневной жизни и функциональной независимостью, проводилась оценка по шкале Бартел с анализом каждого ее раздела. Кроме того, исследовалось качество жизни пациентов по европейскому опроснику качества жизни EuroQol EQ-5D-5L (version 1.0, 2011 в сочетании с визуализирующей аналоговой шкалой).

Обследование проводили исходно, до начала терапии (1-й визит), через 2 недели терапии (2-й визит), через 4 недели терапии (3-й визит), через 8 недель (4-й визит) и через 12 недель от начала реабилитационного курса (5-й, окончательный визит).

В зависимости от программы реабилитации все пациенты рандомизированно были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям.

Основную группу (I группа) составили 72 пациента с ИИ, которые наряду с немедикаментозной реабилитационной программой получали цитиколин (Цераксон). Назначали внутривенное капельное введение цитиколина (Цераксон) в дозе 1000 мг/сут на 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней (с двухдневным перерывом в субботу и воскресенье) с последующим приемом препарата внутрь (саше) в суточной дозе 2000 мг/сут на протяжении 6 недель. Препарат принимался 2 раза в сутки – в утреннее и дневное время (не позднее 17 ч). Во время исследования не назначались другие препараты, обладающие нейроцитопротективным эффектом.

Группу контроля (II группа) составили 38 пациентов с ИИ, получавших программу комплексной реабилитации, не включавшей назначение нейроцитопротекторов. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Программа реабилитации для пациентов обеих групп включала медикаментозную терапию согласно стандарту специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга [45], терапию, направленную на вторичную профилактику инсульта, ЛФК, механотерапию, функциональную электростимуляцию, методы биологической обратной связи (БОС), стабилотренинг с БОС, массаж паретичных конечностей, ИРТ, индивидуальную и группо-

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

	Основная группа	Контрольная группа
Всего больных	72	38
Возраст в годах	61,3 ± 2,47	54,6 ± 5,8
Пол		
• мужчины	24 (33,3%)	17 (44,7%)
• женщины	49 (66,7%)	20 (55,3%)
Диагноз		
• Правополушарный	31 (43,1%)	15 (39,4%)
• Левополушарный	34 (47,2%)	19 (50%)
• ВББ	7 (9,7%)	4 (10,6%)
Давность инсульта (от 28 до 90 дней)	69,2 ± 8,6	64,6 ± 9,4
Подтверждено данными нейровизуализации	72 (100%)	38 (100%)
Гемипарез		
• Правосторонний	40 (55,6%)	22 (57,9%)
• Левосторонний	32 (44,4%)	16 (42,1%)
Мышечная сила: верхняя конечность, баллы	3,2 ± 0,19	3,1 ± 0,48
Мышечная сила: нижняя конечность, баллы	2,9 ± 0,16	3,0 ± 0,45
Расстройства чувствительности		
• Правосторонняя гемипгестезия	36 (50%)	18 (47,3%)
• Левосторонняя гемипгестезия	29 (40,3%)	14 (36,8%)
• Нет	7 (9,7%)	6 (15,9%)
Нарушения координации		
• Есть	56 (77,6%)	29 (76,3%)
• Нет	16 (22,3%)	9 (23,7%)
Расстройства интеллекта		
• Есть	48 (66,6%)	25 (65,8%)
• Нет	24 (33,4%)	13 (34,2%)
Афазия		
• Сенсорная	7 (9,7%)	2 (5,3%)
• Моторная	14 (19,4%)	7 (18,4%)
• Сенсомоторная	1 (1,4%)	1 (2,6%)
MoCA (средний балл)	22,9 ± 1,15	22,4 ± 1,17
Шкала Бартел (средний балл)	58,2 ± 3,0	60,1 ± 3,3
EuroQol-5D (ВАШ), балл	46,0 ± 2,2	46,4 ± 2,8

вую психотерапию, посещение школ профилактики инсульта (табл. 2).

Переносимость цитиколина (Цераксона) пациентом оценивалась в основной группе на 2, 3, 4 и 5-м визитах. Эффективность терапии в обеих группах – на 3-м, 4-м и заключительном визитах.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол и в дальнейшем статистически обрабатывались с использованием программ Excel, EpiStat и Statistica 13.0. Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова – Смирнова) была представлена в

виде среднего значения и средней ошибки средней арифметической ($M \pm m$), а также в виде медианы (Me). Описательная статистика качественных признаков выражалась в виде абсолютных и относительных частот (процентов). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применялся критерий χ^2 . Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

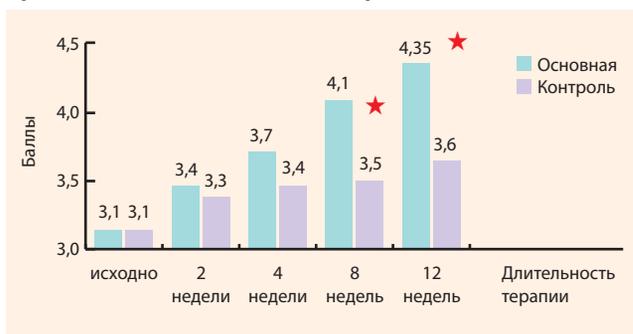
РЕЗУЛЬТАТЫ

В исходном состоянии у 72 (65,5%) больных 1-й группы и 38 (34,5%) пациентов 2-й группы выявлялся центральный парез, степень выраженности которого соответствовала легкой и средней тяжести. Под влиянием реабилитационных программ отмечалось уменьшение степени пареза в конечностях, о чем свидетельствовало статистически значимое увеличение мышечной силы в нижней конечности уже через 8 недель комплексной терапии у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). Во 2-й группе пациентов наблюдалась тенденция к увеличению мышечной силы в нижних конечностях ($p > 0,05$; рис. 1). Достоверно у пациентов основной группы прирост мышечной силы к 8-й неделе терапии был на 0,6 балла больше, к 12-й неделе – на 0,85 балла. В целом по окончании курса реабилитации увеличение мышечной силы в среднем составило 0,5 балла в контрольной группе и 1,25 балла – в основной группе наблюдения.

При обследовании через 12 недель после начала терапии достигнутые показатели мышечной силы сохранялись у пациентов как основной, так и контрольной группы. Однако у пациентов контрольной группы прослеживался более медленный темп увеличения показателей нарастания мышечной силы (рис. 1). У 54% пациентов основной группы при неврологическом обследовании отмечалось формирование физиологической постановки стопы на опору, в контрольной группе число таких пациентов составило 28%.

Через 2 недели реабилитации у пациентов основной группы было выявлено уменьшение показателей спастичности по шкале Эшворта, однако эти изменения не достигали степени статистической значимости. Через 8 недель после начала лечения наблюдалось достоверное

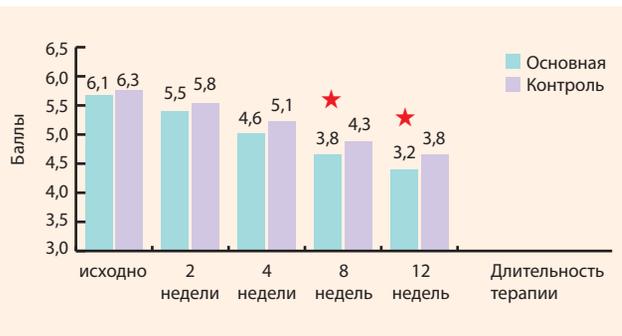
Рисунок 1. Динамика показателей мышечной силы по 6-балльной шкале оценки под влиянием реабилитационных комплексов у больных ИИ



снижение степени спастичности в дистальном отделе нижней конечности у пациентов обеих групп ($p < 0,05$). При обследовании через 12 недель после начала реабилитации сохранялось достигнутое уменьшение степени спастичности.

Положительная динамика на фоне комплексного лечения прослеживалась при оценке локомоторной функции с помощью индекса ходьбы Хаузера в зависимости от необходимости внешней помощи, использования приспособлений для передвижения и времени прохождения тестового расстояния. К моменту начала исследования показатель основной группы составил $6,1 \pm 0,49$ балла, а контрольной группы – $6,3 \pm 0,6$ балла. Если исходно большая часть пациентов обеих групп отмечали существенные трудности при передвижении, в том числе со вспомогательным средством, то к 8-й неделе терапии наблюдалось статистически значимое улучшение качества ходьбы (небольшие или умеренные трудности). В основной группе, получавшей цитиколин (Цераксон), результат индекса ходьбы составил $3,2 \pm 0,46$ балла, что выше на 47% по отношению к исходным данным ($p < 0,05$). В контрольной группе, где комплекс реабилитации проводился по стандартной схеме, индекс ходьбы составил

Рисунок 2. Динамика индекса ходьбы Хаузера у пациентов обеих групп под влиянием реабилитационных комплексов

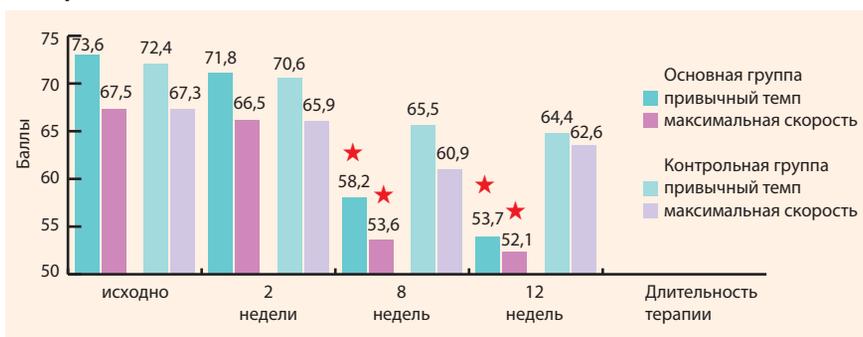


$3,8 \pm 0,67$ балла, что выше на 39% по отношению к исходным данным. Подобный клинический эффект наблюдался до 12-й недели терапии (рис. 2). Уменьшение выраженности затруднений при ходьбе, вероятно, обусловлено нарастанием мышечной силы, снижением уровня спастичности в стопе пораженной конечности и улучшением координаторных функций.

Таблица 2. Программа комплексной реабилитации пациентов с постинсультным гемипарезом, осуществляемая на базе филиала 7 МНПЦ МРВиСМ ДЗМ

Виды реабилитационных мероприятий	Характеристика	Кол-во процедур	Продолжительность (мин)	Частота проведения
1. Медицинская реабилитация				
1.1. Физиотерапевтическое лечение, механотерапия				
Функциональная электростимуляция в варианте с бегущей дорожкой (МБН-стимул)	Режим стимуляции первой и второй волны	20	30	через день
Электрофорез лекарственный на воротниковую область (используемые препараты: папаверин, эуфиллин, калия бромид + магния сульфат)	сила тока 3–4 мА, плотность тока 0,01 мА/см ²	20	20	ежедневно
1.2. Лечебная физкультура				
Индивидуальная ЛФК, фиксированное, динамическое и циклическое растяжение мышц	лежа, сидя, стоя, 3–8 мин на 1 упражнение	20	30–35	ежедневно
1.3. Массаж				
Избирательный метод: агонисты – легкое поглаживание; антагонисты – растирание, неглубокое разминание	классический сегментарный точечный	20	20	ежедневно
1.4. Рефлексотерапия				
Комбинированный метод	8–10 точек на сеанс	15	30–35	ежедневно
2. Социальная реабилитация				
Школы здоровья для пациентов, перенесших инсульт, и их родственников	с родственниками без родственников	3 школы 4 беседы	60 15	через 2 мес. 1 раз в неделю
3. Психологическая реабилитация				
Симптоматически – ориентированная когнитивно-поведенческая, рациональная психотерапия, аутогенная тренировка и музыкотерапия	индивидуальная групповая	20	60	2 раза в неделю

Рисунок 3. Динамика показателей скорости ходьбы при проведении теста на прохождение 10 м под влиянием лечения



Скорость ходьбы. При прохождении пациентом 10 м по ровной поверхности исходно отмечалось снижение скоростных показателей ходьбы. К 8-й неделе терапии отмечалось статистически значимое повышение скорости ходьбы у пациентов основной группы в сравнении с контрольной (рис. 3).

Большое значение в реабилитации больных с острым ишемическим инсультом имеет оценка показателей функциональной независимости, повседневной активности и качества жизни.

На фоне комплексной реабилитации в обеих группах достоверно повысилась активность больных в повседневной жизнедеятельности – индекс Бартел ($p < 0,05$; рис. 4). Исходно пациенты всех групп не различались по сумме баллов по шкале Бартел. Через 8 недель после начала реабилитационных мероприятий увеличение суммы баллов в обеих группах было статистически значимым (рис. 4). К окончанию исследования наблюдалось дальнейшее нарастание суммы баллов. Средний балл к моменту окончания исследования составил $82,6 \pm 3,5$. Наиболее выраженный прирост по шкале Бартел к исходу 2-го месяца отмечался в группе ранней реабилитации, получавшей цитиколин (Цераксон). Нужно отметить более выраженный темп прироста по шкале Бартел у пациентов основной группы: к окончанию 2-го месяца терапии прирост составил 78,5% у пациентов основной группы, в то время как в контроле увеличение составило всего 43,8%. Достоверных различий по подшкалам у пациентов основной и контрольной групп получено не было. Тем не менее статистически значимая динамика суммарных показателей индекса Бартел была обусловлена в первую очередь нарастанием баллов в основной группе по критериям движения (подъем по лестнице – прирост за 2 месяца 46%, пересаживание – 40%, ходьба – 80,6%) и навыков самообслуживания (прием пищи – прирост за 2 месяца 54%, приема ванны – 60%, пользование туалетом – 46%). При этом значимые изменения в группе пациентов, принимавших цитиколин (Цераксон) в раннем реабилитационном периоде, прослеживались уже через 2 месяца и сохраняли тенденцию к росту на протяжении последующих 4 недель реабилитации, достигая максимума к окончанию исследования (рис. 4).

Оценка качества жизни. Все 110 пациентов отметили наличие проблем со здоровьем, причем большинство из них – по всем компонентам качества жизни опросника EuroQol-5D. В наибольшей степени была нарушена способность опрошенных пациентов к уходу за собой: проблемы в этой области отметили 62 человека (56,4%); некоторые затруднения в подвижности испытывали 58 опрошенных (52,7%); легкое беспокойство и депрессию – 48,2% больных. В повседневной деятельности проблемы испытывали 41,8%, умеренную боль и дискомфорт

в груди ощущали 40% опрошенных. Средний показатель опросника, характеризующий качество жизни по VAS, на момент начала исследования составил $46,3 \pm 2,3$ балла для 1-й группы и $46,8 \pm 2,4$ балла для пациентов 2-й группы. Наиболее часто встречались состояния, которые характеризовались относительно слабой выраженностью проблем по всем компонентам опросника.

Через 8 недель проведения комплексной реабилитации оценка пациентами уровня качества жизни была более высокой; в основной группе пациентов, получавших в комплексной терапии цитиколин (Цераксон), эти изменения достигали степени статистической значимости ($p < 0,05$, рис. 5). Затем у пациентов обеих групп

Рисунок 4. Динамика показателей индекса Бартел под влиянием методов реабилитации у больных ИИ

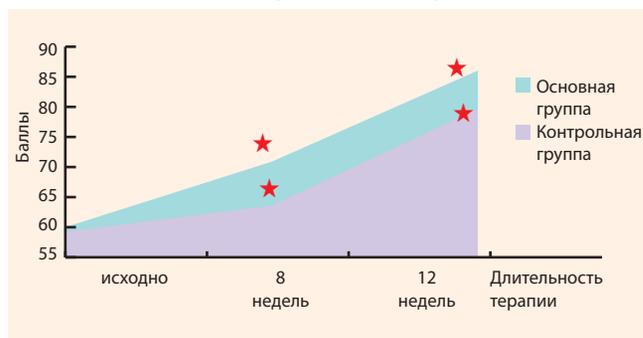
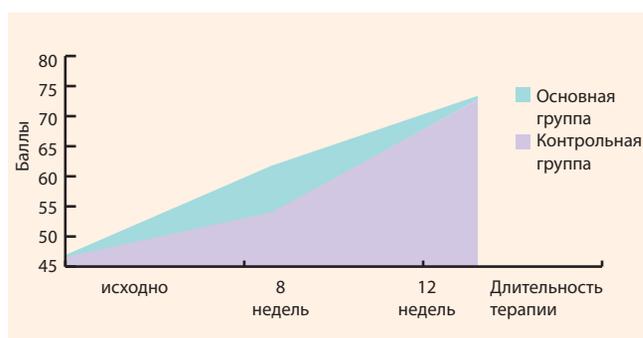


Рисунок 5. Динамика оценки по визуально-аналоговой шкале EQ-5D под влиянием методов реабилитации у больных ИИ



уровень качества жизни в динамике оставался стабильным.

Таким образом, показано достоверное положительное влияние цитиколина (Цераксона) при включении его в комплексную реабилитационную программу на коррекцию двигательных нарушений, показатели независимости в повседневной жизни, качество жизни больных.

Побочные эффекты и переносимость цитиколина (Цераксона). В ходе исследования значимых побочных эффектов, ухудшения общесоматического и психического состояния, изменений в анализе крови, ЭКГ не зарегистрировано. У 2 больных отмечались дискомфорт в эпигастральной области и послабление стула, которые самостоятельно купировались в течение первой недели. У одного больного в начале курса терапии (на фоне капельного введения препарата) наблюдались снижение АД и тахикардия. После коррекции скорости введения препарата (более медленное введение) данные побочные эффекты также регрессировали. В целом переносимость препарата как очень хорошую и хорошую оценили 97% пациентов, принимавших цитиколин (Цераксон).

Оценка эффективности терапии. К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности при балльной оценке наблюдали у 100% пациентов: в том числе очень хороший терапевтический эффект – у 12 (10,9%) пациентов, хороший – у 51 (46,3%) больного и удовлетворительный – у 47 (42,8%). Минимальное улучшение наблюдалось через 2 недели приема препарата, выраженность эффекта нарастала по мере продолжения терапии.

Анализ по группам показал, что клиническая эффективность статистически значимо была выше при лечении пациентов основной группы, в комплексную реабилитацию которых был включен цитиколин (Цераксон) ($p < 0,05$). Сравнительная характеристика эффективности комплексной терапии пациентов в подгруппах представлена в таблице 3.

Это говорит об изменении отношения пациентов к болезни и восстановительному лечению, формировании мотивации к реабилитации, повышении самооценки, появлении жизненной перспективы.

Таблица 3. Сравнительная характеристика эффективности терапии у пациентов основной и контрольной групп к моменту окончания исследования

Показатель	Эффективность, %				p
	Плохая	Удовлетворительная	Хорошая	Очень хорошая	
Группа 1 (n = 72)	0	26,4%	56,9%	16,7%	$\chi^2 = 12,353$ $p < 0,01$
Группа 2 (n = 38)	0	36,8%	52,6%	10,5%	

Примечание. Достоверность различия – $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне большого количества публикаций, посвященных использованию нейроцитопротекторов в острую стадию ОНМК, проблема реабилитации больных в ранний восстановительный период ИИ остается до конца не решенной, что и обусловило актуальность настоящего исследования [1, 5, 7, 8, 10]. Среди всего многообразия фармакологических средств, используемых в неврологической практике для коррекции и профилактики постинсультных нарушений, одним из наиболее востребованных является цитиколин, получивший высокую клиническую оценку [22, 24–26, 27–37, 42, 43]. Будучи нуклеотидом, цитиколин улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях. Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер и служит донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Усиление метаболических процессов в головном мозге обеспечивает улучшение познавательных, психических и поведенческих функций [26, 28, 37, 38].

На сегодняшний день препарат имеет большую доказательную базу эффективности при терапии острой и хронической недостаточности кровообращения головного мозга, посттравматической и токсической энцефалопатии, врожденных дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, в комплексной терапии деменции альцгеймеровского типа [22, 27–37, 39, 42, 43].

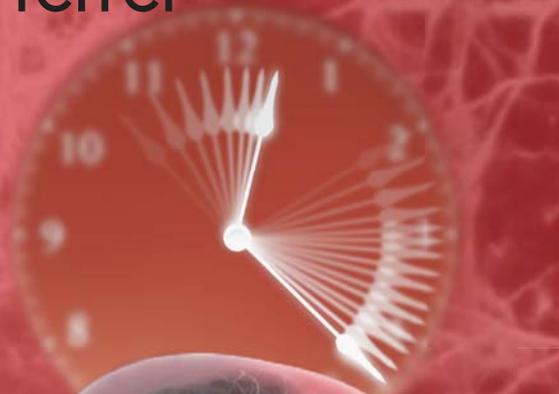
Результаты проведенного исследования согласуются с данными предыдущих открытых испытаний препаратов цитиколина, касающихся восстановления двигательных функций у пациентов с инсультом. Включение нами цитиколина (Цераксона) в разработанный комплекс реабилитационных мероприятий определило достоверное улучшение функции ходьбы: уменьшилась выраженность гемипареза, восстановились навыки ходьбы ($p < 0,05$) и увеличилась скорость ходьбы ($p < 0,05$). В результате лечения отмечалось повышение навыков самообслуживания и степени независимости пациента от окружающих по данным индекса Бартел ($p < 0,05$) преимущественно по разделам мобильности, перемещения и подъема по лестнице.

Через 12 недель реабилитации у пациентов в основной группе наблюдалось дальнейшее улучшение навыков ходьбы ($p < 0,05$): пациенты перестали пользоваться опорой, ходьба становилась более уверенной, уменьшалась степень хромоты. Кроме того, продолжала также изменяться степень повседневной активности ($p < 0,05$): пациенты перестали быть зависимыми (или становились частично зависимыми) при приеме пищи и одевании.

При сравнении результатов восстановления двигательных функций основной и контрольной групп оказалось, что пациенты, получавшие цитиколин (Цераксон) в ранний восстановительный период, имеют меньшую степень пареза в ноге ($p < 0,05$), лучшее состояние мышечно-

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Оригинальный нейропротектор с высокой степенью эффективности



- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивные функции³

Сокращенная информация по применению: Цераксон® (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР-002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** *очень редко:* аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527–578. 2. Secades J.J. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1–S62. 3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

000 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru

RU/CIT/0418/0004

Дата выпуска рекламы: апрель 2018



nevrologia.info

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ
И ВРАЧЕЙ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

го тонуса в паретичных конечностях ($p < 0,05$) и, как следствие, лучшие навыки ходьбы и самообслуживания.

Качество жизни как интегративный показатель эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у пациентов после перенесенного ИИ повысилось в обеих группах. Изменения касались как шкал физического, так и эмоционального функционирования, что выражалось в нарастании выносливости к физическим нагрузкам, увеличении объема выполняемых повседневных обязанностей, улучшении эмоционального фона. К концу наблюдения статистически значимо изменился уровень жизнеспособности пациентов: повысилась бодрость и энергичность у пациентов обеих групп.

Улучшение функции ходьбы при включении цитиколина в терапевтический комплекс сопровождается повышением функциональной независимости, повседневной активности и качества жизни, что объективно подтверждается позитивной динамикой по шкалам Бартел и EuroQol-5D

Положительная динамика исследуемых показателей наблюдалась во всех группах пациентов, перенесших инсульт. Однако на фоне приема цитиколина (Цераксона) двигательные функции и остальные исследуемые показатели восстанавливались быстрее и более полноценно.

Совокупная оценка регресса клинической симптоматики с учетом неврологического дефицита, выраженности пареза, а также качества жизни пациентов позволила выявить преимущества применения реабилитационного комплекса, включающего цитиколин (Цераксон), у пациентов с ИИ в ранний реабилитационный период. Для достижения выраженного терапевтического эффекта продолжительность лечения цитиколином (Цераксон) должна быть не менее 2 месяцев. После прекращения приема препарата полученные положительные результаты сохранялись до конца наблюдения.

Полученные данные позволяют рекомендовать применение цитиколина (Цераксона) в комплексных реабилитационных программах

больных с двигательными нарушениями после перенесенного ИИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность применения цитиколина (Цераксона) в комплексной реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ. Улучшение функции ходьбы при включении цитиколина (Цераксона) в терапевтический комплекс сопровождается повышением функциональной независимости, повседневной активности и качества жизни, что объективно подтверждается позитивной динамикой по шкалам Бартел и EuroQol-5D. Клинически значимая редукция двигательных нарушений проявляется к 8-й неделе постоянного приема препарата. После отмены цитиколина (Цераксона) терапевтическая эффективность сохраняется. Препарат имеет хороший профиль переносимости.

Применение современных нейроцитопротекторов в комплексе реабилитационных программ является важным условием достижения максимально возможных результатов реабилитации, улучшения функционирования и качества жизни пациентов. Выбор препарата для медикаментозной поддержки реабилитационного процесса осуществляется мультидисциплинарной командой на основании данных высокого класса и уровня доказательности, с учетом основного и сопутствующих заболеваний, фармакокинетических и клинических возможностей препарата. Интеграция фармакотерапии в реабилитационный процесс позволяет повысить его эффективность, сократить сроки достижения реабилитационной цели. Большое значение имеет наличие мультимодального механизма действия на нейрорепаративные процессы, возможность гибких индивидуальных схем дозирования, хорошая переносимость и эффективность, что позволит обеспечить приверженность длительному реабилитационному процессу.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bo Norrvin, Brett Kissela. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*, 2013: 5-10.
2. Brainin M. Poststroke spasticity. Treating to the disability. *Neurology*, 2013: 1-4.
3. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Двигательные нарушения после инсульта: патогенетические и терапевтические аспекты. *Consilium medicum*, 2007, 2: 86-91. / Damulin IV, Kononenko EV. Motor impairment after stroke: pathogenetic and therapeutic aspects. *Consilium medicum*, 2007, 2: 86-91.
4. Халиуллина Н.Р., Речкалов А.В. Восстановление локомоторной функции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам II междунар. науч.-практ. конф. 2(2). М.: Изд. «МЦНО», 2016: 58-65. Khaliullina NR, Rechkalov AV. Locomotor rehabilitation in patients who underwent ischemic stroke. Scientific forum: Medicine, biology and chemistry: collection of articles based on the materials of the 2nd Intern. Scientific-Practical Conf. 2(2). Moscow: MCNO Publishing, 2016: 58-65.
5. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Шамалов Н.А., Стаховская Л.В. Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Consilium medicum*, 2016, 18, 2(1): 20-24. Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, Shamalov NA, Stakhovskaya LV. Drug support of rehabilitation process in patients with acute cerebrovascular disease. *Consilium medicum*, 2016, 18, 2 (1): 20-24.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001: 327 с., с. 6. / Gusev EI, Skvortsova VI. Cerebral ischemia. М., 2001: 327 p, p. 6
7. Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. и др. Принципы организации ранней реабилитации

- литации больных с инсультом. *Качество жизни. Медицина*, 2006, 2: 62–70. / Ivanova GE, Shklovsky VM, Petrova E, et al. The principles of early rehabilitation for stroke patients. *Kachestvo Zhizni. Meditsina*, 2006, 2: 62–70.
8. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008, 560 с. Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. Rehabilitation of neurological patients. М.: MEDpress-inform, 2008, 560 p.
 9. Камаева О.В., Монро П. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных: методическое пособие. Под ред. А.А. Скоромца. СПб., 2003, 20 с. /Камаева ОВ, Монро П. Multidisciplinary approach to the management and early rehabilitation of neurological patients: a methodical handbook. Edited by Skoromets AA. SPb. 2003, 20 p.
 10. Феррахов А.З., Хабиров Ф.А., Ибрагимов М.Ф. и др. Комплексная реабилитация больных, перенесших ишемический инсульт, на этапах стационара – реабилитационный центр – поликлиника. *Неврологический вестник*, 2012. XLIV (вып.4): 3–8. /Ferrakhov AZ, Khabirov FA, Ibragimov MF, et al. Complex rehabilitation of patients with ischemic stroke, at the stages hospital - rehabilitation center - polyclinic. *Neurologicheskiy Vestnik*, 2012. XLIV (issue 4): 3–8.
 11. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007, 38(5): 1655–711.
 12. 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.
 13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. *Атмосфера*, 2002, 1: 3–7. / Gusev EI, Skvortsova VI. Neuroprotective therapy of ischemic stroke. *Atmosfera*, 2002, 1: 3–7.
 14. Мельникова Е.В. Многофакторная нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2007. 44 с. / Melnikova EV. Multifactorial neuroprotection in acute and chronic cerebrovascular insufficiency (clinical and experimental research): extended abstract of MD Dissertation. St. Petersburg, 2007. 44 p.
 15. Vacigaluppi M, Hermann DM. New targets of neuroprotection in ischemic stroke. *Scientific World Journal*, 2008, 13(8): 698–712.
 16. Chacon MR, Jensen MB, Sattin JA, Zivin JA. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial. *Curr Cardiol Rep*, 2008, 10(1): 37–42.
 17. Donnan GA. A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture. *Stroke*, 2008, 39: 242.
 18. Green AR. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(Suppl 1): 325–38.
 19. Steiger HJ, Hanggi D. Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications. *Acta Neurochir (Wien)*, 2007, 149(1): 1–10.
 20. Young AR, Ali C, Duretete A, Vivien D. Neuroprotection and stroke: time for a compromise. *J Neurochem*, 2007, 103: 1302–1309.
 21. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies – the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(Suppl 1): 153–66.
 22. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. *PMЖ*, 2013, 30: 1540–1542. / Domashenko MA, Maksimova MYu, Sergeev DV, Piradov MA. Citicoline in treatment of ischemic disorders of cerebral circulation. *PMJ*, 2013, 30: 1540–1542.
 23. Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Применение цераксона в остром периоде полущарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. *Анн. клинич. и эксперим. неврол.*, 2012, 3: 31–36. / Piradov MA, Sergeev DV, Krotchenkova MV. The use of ceraxon in the acute period of hemispheric ischemic stroke: clinical and CT-perfusion evaluation. *Ann. Klinikal. i Experiment. Nevro l.*, 2012, 3: 31–36.
 24. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемического инсульта – новые доказательства эффективности. *PMЖ*, 2012, 31: 1552–1554. /Sergeev DV, Piradov MA. Citicoline in treatment of ischemic stroke: new evidence of effectiveness. *PMJ*, 2012, 31: 1552–1554.
 25. Andersen M, Overgaard K, Meden P et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. *Stroke*, 1999, 30: 1464–71.
 26. Alonso de Lecinana M, Gutierrez M, Roda JM et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. *J Neurol Sci*, 2006, 247: 121–9.
 27. Alvarez XA, Laredo M, Corzo D et al. Citicoline improves memory performance in elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1997, 19: 201–10.
 28. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. *Neurol Res*, 1996, 18: 570–4.
 29. Bolland K, Whitehead J, Cobo E, Secades JJ. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline. *Pharm Stat*, 2009, 8: 136–49.
 30. Cho HJ, Kim YJ. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2009, 31: 171–6.
 31. 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.
 32. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1999, 30: 2592–97.
 33. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 2001, 57: 1595–602.
 34. Conant R, Schauss AG. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. *Altern Med Rev*, 2004, 9: 17–31.
 35. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 2002, 33: 2850–7.
 36. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 2: CD000269.
 37. Hurtado O, Cardenas A, Pradillo JM et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*, 2007, 26: 105–11.
 38. Lee HJ, Kang JS, Kim YI. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol*, 2009, 5: 33–8.
 39. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforschung*, 1983, 33: 1073–80.
 40. Petkov VD, Kehayov RA, Mosharraf AH et al. Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 822–8.
 41. Schabitz WR, Weber J, Takano K et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia. *J Neurol Sci*, 1996, 138: 21–5.
 42. Shuaib A, Yang Y, Li Q. Evaluating the efficacy of citicoline in embolic ischemic stroke in rats: neuroprotective effects when used alone or in combination with urokinase. *Exp Neurol*, 2000, 161: 733–9.
 43. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 1988, 19: 211–6.
 44. Шмонин А.А., Просвирова М.С., Симаненкова А.В. Эндогенная нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях. *Вестн. восстановительной медицины*, 2014, 3: 118–200. Shmonin AA, Prosvirina MS, Simanenkova AV. Endogenous neuroprotection in cerebrovascular diseases. *Vestn. Vosstanovitelnoi Meditsiny*, 2014, 3: 118–200.
 45. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 №27483). Доступно по: <http://base.garant.ru/70338720/>. Ссылка активна на 17.08.2016. /Order of the Russian Ministry of Health No. 1740n On Approval of the Standard of Specialized Medical Care for Cerebral Infarction (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 05/05/2013, No. 27483) of December 29, 2012. Available at: <http://base.garant.ru/70338720/>. The link is active as of August 08, 2016.
 46. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Ранний восстановительный период мозгового инсульта: возможности применения холинэргических препаратов. *Consilium Medicum*, 2017, 19(2.1): 17–24. /Kostenko EV, Petrova LV. Early rehabilitation period of cerebral stroke: therapeutic potential of cholinergic drugs. *Consilium Medicum*, 2017, 19 (2.1): 17–24.
 47. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Нейропластичность – основа современной концепции нейрореабилитации. Избранные лекции по медицинской реабилитации. Под ред. Разумова А.Н., Туровой Е.А., Корышева В.И. Тамбов: ООО Издательство «Юлис», 2016: 40–52. /Kostenko EV, Petrova LV. Neuroplasticity is the basis of modern concept of neurorehabilitation. Selected lectures on medical rehabilitation. Edited by Razumova AN, Turova EA, Korysheva VI. Tambov: Yulis Publishing House LLC, 2016: 40–52.