

Тактика ведения пациентов с инсультом на догоспитальном этапе и в восстановительном периоде

Нестерова Марина Валентиновна
Д м н, проф каф нервных болезней,
нейрохирургии и мед генетики
УрГМУ

Инсульт в Российской Федерации

- Более 450 000 новых случаев ежегодно
- Второе место среди причин смертности
- Ведущая причина инвалидизации
- Менее 20% среди выживших могут вернуться к работе

Экономическое бремя инсульта

- **Стоимость лечения 1 пациента:
127 тыс. рублей в год**
- **Общая сумма прямых расходов:
57,2 млрд. рублей в год**
- **Непрямые расходы на инсульт:
304 млрд. рублей в год**
- **ВОЗ: за 2005-2015 гг. потеря ВВП из-за
сосудистых заболеваний – 8,2 трлн. рублей**

Задачи догоспитального этапа:

Диагностировать инсульт.

Провести комплекс неотложных лечебных мероприятий по коррекции общего состояния и жизненно важных функций.

Экстренно госпитализировать больного в стационар по месту жительства или в первичное сосудистое отделение.

Неотложная госпитализация в ранние сроки (до 3 часов) с момента возникновения первых симптомов инсульта чрезвычайно важная задача госпитального этапа, от которой зависит исход заболевания. Важно повысить информированность населения и медицинских работников сигналам инсульта для своевременного экстренного обращения в СМП за медицинской помощью.

Сигналы инсульта

- 1. смазанная речь, сложность в понимании чужой речи*
- 2. неловкость нижних конечностей, онемение*
- 3. односторонняя слабость в конечностях*
- 4. общая слабость*
- 5. головная боль, необычно сильная (или онемение лица)*
- 6. глаза – снижение зрения на 1 или оба глаза*
- 7. неловкость и (или) онемение верхних конечностей*
- 8. головокружение*

Экспресс-диагностика ОНМК (FAST)

1. Асимметрия лица - «улыбка»
2. Парез руки – поднять обе руки и поддержать, или «пожмите мне руку».
3. Речевые нарушения («тридцать три», отсутствие речи)

При диагностике согласно этим критериям возможна постановка достоверного диагноза инсульта на догоспитальном этапе в 88% случаях.

Патогенетические варианты ишемического инсульта (TOAST)

- **Атеротромботический**
Тромбоз in situ
Артерио-артериальная эмболия
- **Кардиоэмболический**
- **Лакунарный**
- **Другой известной этиологии**
Диссекция
Тромбофилии
Гемодинамический и др.
- **Неизвестной этиологии**

Классификация геморрагических инсультов

Субарахноидальное кровоизлияние. Самая частая причина САК - травма и разрыв мешотчатой аневризмы. Другие - коагулопатии, микотическая аневризма, артериовенозная мальформация, васкулиты и прием симпатомиметических лекарственных средств. Аневризмы могут развиваться на фоне семейных заболеваний: поликистозной болезни почек, коарктации аорты, фиброзно-мышечной дисплазии, болезни мойя-мойя, узелкового полиартериита или иметь посттравматический характер.

Паренхиматозное кровоизлияние. Длительная артериальная гипертензия или амилоидная ангиопатия часто, но не всегда, обуславливают кровоизлияние в область скорлупы, таламуса, мозжечка и моста.

Если при подозрении на внутримозговое кровоизлияние у пациента нет анамнестических сведений об артериальной гипертензии, необходимо попытаться выявить причину данного кровоизлияния (*например, коагулопатию, аневризму, артериовенозную мальформацию или опухоль, использование симпатомиметиков, антикоагулянтов, кокаина*).

Вентрикулярное кровоизлияние — при излиянии крови в желудочки мозга, иногда возможно развитие гемотампонады желудочковой системы.

Часто выявляются комбинированные типы кровоизлияний:

Субарахноидально-паренхиматозное, паренхиматозно-вентрикулярное или субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияния.

Правильная диагностика ОНМК : **общемозговые, менингеальные и очаговые** симптомы.

Общемозговые симптомы:

Изменение уровня сознания.

Головная боль, тошнота, рвота, головокружение.

Судорожные припадки (тонические, тонико-клонические, клонико-тонические, генерализованные или локальные) могут быть в дебюте инсульта, чаще геморрагического.

При нарушении уровня сознания необходимо оценить состояние пациента по шкале комы Глазго:

Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale/GCS)

ПРИЗНАК	ХАРАКТЕР РЕАКЦИИ	ОЦЕНКА
Открывание глаз (E, Eye response)	Спонтанное	4
	По приказанию	3
	На болевое раздражение	2
	Отсутствует	1
Словесный ответ (V, Verbal response)	Быстрые ответы	5
	Спутанная речь	4
	Бессмысленные слова	3
	Нечленораздельные звуки	2
Двигательная реакция (M, Motor response)	Отсутствует	1
	Целенаправленная в ответ на инструкцию	6
	Локализация болевого раздражителя	5
	Отдергивание в ответ на болевое раздражение	4
	Сгибание в ответ на болевое раздражение	3
Разгибание в ответ на болевое раздражение	2	

15 - ясное сознание 9-12 - сопор 3 - смерть мозга
13-14 - оглушение 4-8 - кома терминальная
кома

Очаговые симптомы

1. Односторонние (справа или слева) двигательные нарушения в конечностях в виде парезов (снижения мышечной силы) или параличей (полное отсутствие движений в конечности) - самые частые симптомы инсульта.

Тест. Выявить парезы можно следующим образом: попросите больного подержать вытянутые вперед руки в течение нескольких секунд, быстрее опустится пораженная рука. В случае полной парализации больной вообще не сможет удерживать руку перед собой.

2. Речевые нарушения (дизартрия, афазия). В случае афазии могут нарушаться как понимание обращенной речи (больной не будет выполнять просьб и команд), так и собственная речевая продукция — больной не может строить собственную речь. Дизартрия проявляется нечеткостью, «смазанностью» речи, возникает ощущение «каши во рту», восприятие больным обращенной речи не страдает.

Тест. Чтобы выявить наличие речевых расстройств, попросите назвать больного свое имя или произнести какую-либо простую фразу: «Тридцать третья артиллерийская бригада»

3. Асимметрия лица (сглаженность носогубной складки).

Тест. Необходимо попросить больного улыбнуться или показать зубы, десны.

4. Односторонние (в руке и/или ноге) нарушения чувствительности (гипестезия) — возникает ощущение, будто больной «отлежал» свою конечность, он может не ощущать прикосновений к ней.

Тест. Для выявления чувствительных нарушений необходимо наносить уколы на симметричные участки конечностей справа и слева. При наличии чувствительных расстройств больной не будет чувствовать уколов с одной стороны или ощущать их значительно ослабленными.

5. Глазодвигательные нарушения.

Может возникать парез взора в сторону (ограничение движений глазных яблок), вплоть до насильственного тонического поворота глазных яблок. Грозным симптомом является анизокория (разная величина зрачков), возникающая, как правило, при верхнем (височно-тенториальном) вклинении.

Тест. Для проверки пареза взора необходимо попросить больного следить за движущимся по горизонтали предметом, осветить фонариком зрачки для сравнения их размеров и фотореакции.

6. Гораздо реже при инсульте могут быть **другие очаговые симптомы** — гемианопсия (выпадение половин полей зрения), дисфагия (расстройства глотания) и другие.

Дифференциальная диагностика ишемического и геморрагического инсульта

Признаки геморрагического инсульта (признаки, вдвое повышающие вероятность диагноза):

- Кома
- Нестерпимая головная боль
- Рвота
- Терапия антикоагулянтами
- Систолическое давление >220 мм рт ст. и (или)
- Гликемия > 17 ммоль/л у больного без диабета

Признак	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт
Начало болезни	Постепенное, может быть ночью под утро	Внезапное, днем после физического или эмоционального напряжения
Вид больного	Без особенностей	Гиперемия лица, склер, блефароспазм, гипергидроз
Очаговые симптомы	Выражены	Выражены при внутримозговом кровоизлиянии, при субарахноидальном – отсутствуют
Общемозговые симптомы:		
Нарушение сознания	постепенное	Часто, быстро развивается до глубокой комы
Головная боль, рвота	редко	Часто, при субарахноидальном кровоизлиянии – очень выраженная головная боль, по типу «удара по голове»
Менингеальные симптомы	редко	Выражены, особенно при субарахноидальном кровоизлиянии
Двигательное возбуждение	редко	Часто
Судорожный припадок	редко	Часто

Транспортировка осуществляется на носилках с приподнятым до 30° головным концом, независимо от тяжести состояния больного. При изменении уровня сознания и генерализованных судорогах должна быть вызвана реанимационная бригада СМП, которая проведет коррекцию жизненно-важных функций и осуществит транспортировку пациента в стационар.

Относительные ограничения для госпитализации:

Атоническая кома – терминальное состояние;

Деменция с выраженной инвалидизацией до развития инсульта;

Терминальная стадия онкологических заболеваний.

Лечение больных с инсультом

- Все пациенты с инсультом должны лечиться в отделениях острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) (Класс I, уровень A)
- Все пациенты с инсультом, при необходимости, должны получать высокотехнологичную медицинскую и хирургическую помощь (Класс III, уровень B)
- Развитие клинической системы, включающей телемедицину, расширяет возможности высокотехнологичной специализированной помощи при инсульте (Класс II, уровень B)

Диагностика инсульта

- **Дифференциальный диагноз ОНМК:**

 - 1-е сутки – КТ (или МРТ – DWI, PWI, T2*, FLAIR, МРА)

 - Со 2-х суток – МРТ (T1, T2, FLAIR)

- **Патогенетический вариант инсульта:**

 - Дуплекс МАГ, ТКДС, КТА, МРА

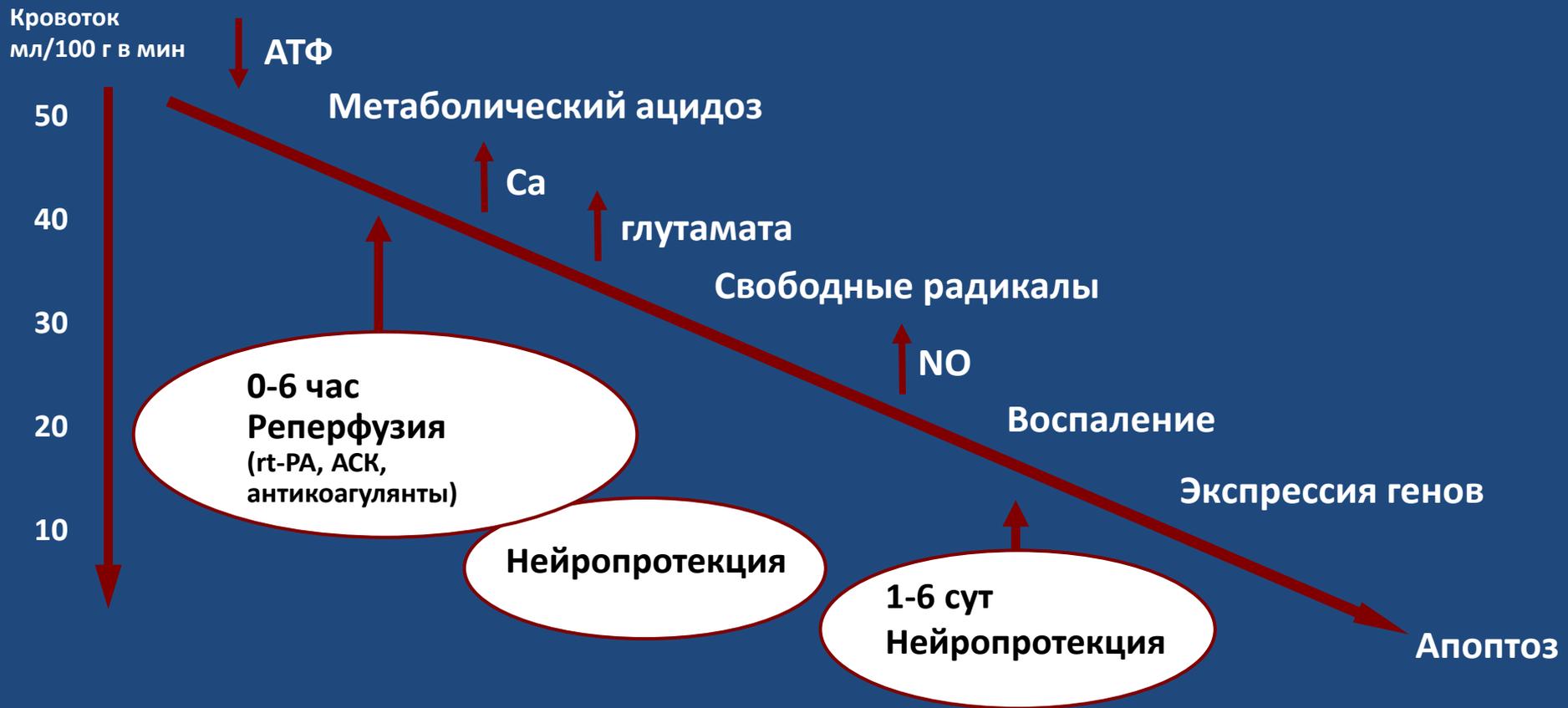
 - ЭКГ (+ холтер), Эхо-КГ, СМАД, чреспищеводная Эхо-КГ

 - Лабораторные тесты: липидограмма, коагулограмма, агрегатограмма, гомоцистеин, СРБ

Основные принципы лечения ишемического инсульта

- **Тромболитическая терапия**
- **Базисная терапия**
 - мониторинг основных физиологических показателей
 - коррекция и поддержание показателей гемодинамики, дыхания, водно-электролитного обмена и обмена глюкозы
 - коррекция отека мозга
 - коррекция повышенного внутричерепного давления
- **Нейропротективная терапия**

Патогенез ишемии мозга



Терапевтические стратегии

Направления базисной терапии

1. Коррекция дыхательных нарушений. Для профилактики нарушений дыхания необходима оценка проходимости дыхательных путей. При снижении уровня сознания (< 8 баллов по Шкале Комы Глазго), аспирации или высоком риске аспирации, брадипноэ < 12 в 1 минуту, тахипноэ > 35—40 в 1 минуту показана интубация трахеи и проведение ИВЛ – мероприятия проводятся реанимационной бригадой СМП.

Всем больным с инсультом показано постоянное или периодическое транскутанное определение сатурации кислородом (SaO₂). При отсутствии такой возможности необходимо руководствоваться клиническими проявлениями гипоксии — прежде всего окраской кожных покровов и слизистых, частотой дыхания. При снижении SaO₂ до 92% и/или повышении ЧД, нарушении ритма дыхания, появлении или прогрессировании цианоза, клинических признаков отека легких, ТЭЛА, пневмонии необходимо проведение оксигенотерапии с начальной скоростью подачи кислорода 2—4 л/мин.

2. Коррекция АД. Рутинное снижение АД при инсульте недопустимо! Постепенное снижение АД при ишемическом или недифференцированном инсульте допустимо только при цифрах, превышающих 200/110 мм рт. ст., при подозрении на геморрагический характер инсульта АД необходимо снижать при цифрах более 170/100 мм рт. ст. Целевой уровень снижения АД — до цифр, превышающих обычное АД на 15—20 мм рт. ст. Следует избегать любого резкого падения АД, в связи с чем недопустимым является назначение нифедипина, а в\в болюсное введение гипотензивных препаратов должно быть ограничено. Предпочтение следует отдавать пролонгированным формам гипотензивных препаратов. Также необходимо ограничивать применение сосудорасширяющих препаратов (эуфиллин) из-за развития эффекта обкрадывания.

При необходимости повышения АД следует учитывать, что АД является производением общего периферического сопротивления сосудов, ЧСС и ударного объема сердца. Последний показатель напрямую зависит от объема внутрисосудистой жидкости. Поэтому для поддержания АД необходима адекватная (но не чрезмерная!) волевическая нагрузка, иногда в сочетании с инотропными препаратами (дофамин в начальной дозе 5 мкг/ кг/мин). Применение с этой целью глюкокортикоидных гормонов (преднизолон, дексаметазон) не является оправданным, так как не приводит к значимому управляемому повышению АД и сопровождается риском развития гипергликемии и язвообразования.

3. Водно-электролитный обмен. Основным инфузионным раствором следует считать **0,9% р-р хлорида натрия**. Однако для быстрого восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК), с целью поддержания адекватного АД, могут быть использованы и препараты на основе гидроксиэтилкрахмала 6% или 10%.

Гипоосмолярные растворы (**0,45% р-р хлорида натрия, 5% р-р глюкозы**) при инсульте противопоказаны из-за риска увеличения отека мозга. Нецелесообразно также рутинное использование глюкозосодержащих растворов из-за риска развития гипергликемии. Единственным показанием для введения глюкозосодержащих растворов является гипогликемия.

4. Отек мозга и повышение внутричерепного давления.

Все пациенты с нарушением сознания должны находиться в постели с приподнятым до 30° головным концом (без сгибания шеи!). У этой категории больных должны быть исключены или минимизированы: эпилептические припадки, кашель, двигательное возбуждение и боль.

Введение гипоосмолярных растворов противопоказано!

При появлении и/или нарастании признаков нарушения сознания вследствие развития первичного или вторичного поражения ствола головного мозга показано введение осмотических препаратов (при иных причинах нарушения сознания необходимо прежде всего поиск и устранения острых соматических заболеваний и синдромов: гипоксии, гипогликемии и т.п.). Вводят **маннитол** в дозе 0,5—1,0 г/кг каждые 6 часов в/в быстро. Введение лазикса, по окончании введения маннитола, не оправдано, так как усиливает диурез, в результате чего снижается ОЦК, что, в свою очередь, может привести к снижению АД и нарастанию ишемии мозга. Введение противоотечных препаратов не должно быть профилактическим или плановым. Назначение этих препаратов всегда подразумевает ухудшение состояния больного и требует постоянного наблюдения за состоянием пациента. Параллельно с назначением противоотечных препаратов необходимо отменить (или уменьшить дозы) гипотензивных препаратов (особенно это касается препаратов, вводимых в/в).

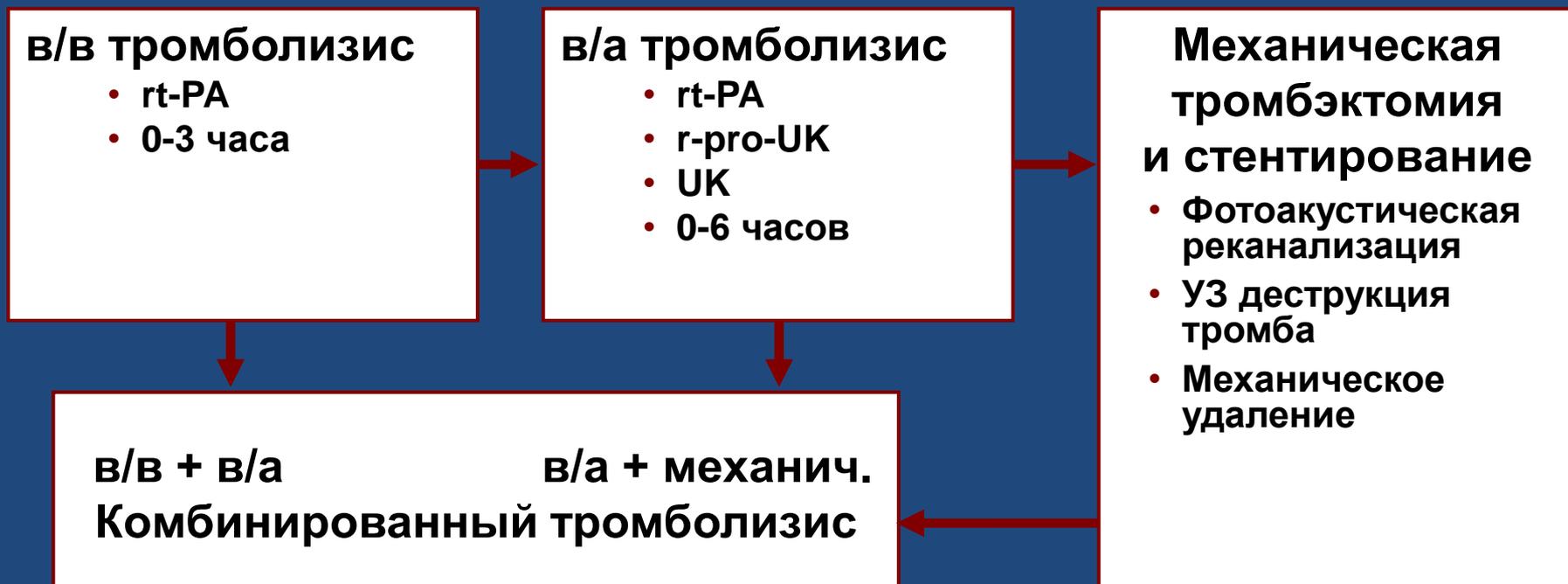
5. Купирование судорожного синдрома. Для купирования генерализованных судорожных припадков (тонические, клонические, тонико-клонические судороги во всех группах мышц с потерей сознания, мочеиспусканием, прикусом языка) и фокальных судорожных припадков (подергивания в отдельных группах мышц без потери сознания) используют диазепам 10 мг в/в медленно, при неэффективности повторно (10 мг в/в) через 3—4 мин (необходимо помнить, что максимальная суточная доза диазепама составляет 80 мг).

Рекомендуемые препараты для назначения на догоспитальном этапе:

- Снижение АД: если АД меньше 200/120, то парентерально препараты для его снижения вводить не следует. Рекомендуется применять препараты, не влияющие на регуляцию мозгового кровотока: бетаблокаторы (атенолол, метопролол, конкор), ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, престариум).
- При повторяющейся рвоте: Церукал в дозе 10 мг в/в или в/м
- При психомоторном возбуждении применяют: Реланиум в дозе 10-20 мг в/м или в/в или оксибутират натрия 2-4 мг в/в или галоперидол 5-10 мг в/в или в/м
- При эпилептическом припадке применяют диазепам (реланиум) 10-20 мг в/в на 20 мл физ. раствора
- На догоспитальном этапе можно начать нейропротективную терапию: Магния сульфат в дозе 5-10 мл 25% раствора в/в капельно или мексидол 5 мл в/в стр.

Стратегии реканализационной терапии

Медикаментозная ТЛТ



rt-PA - алтеплаза

ТЛТ - тромболитическая терапия

UK - урокиназа

r-pro-UK - проурокиназа

Тромболитическая терапия (ТЛТ)

rt-PA

(0,9 мг/кг, max – 90 мг):

10% – болюс в/в струйно в течение 1 мин,

90% – в/в капельно в течение 60 мин

Показания:

- Клинический диагноз ишемического инсульта
- Возраст 18-80 лет
- Время не более 3 часов от начала заболевания до ТЛТ

Противопоказания к тромболизису

1. Малый неврологический дефицит или значительное клиническое улучшение перед началом терапии
2. Тяжелый инсульт (более 25 баллов по шкале NIHSS)
3. Клинические признаки субарахноидального кровоизлияния
4. Судорожный припадок в дебюте инсульта
5. САД >185 мм рт.ст. или ДАД >105 мм рт.ст.
6. Более 3 часов от начала заболевания или если точное время заболевания неизвестно (инсульт во сне)
7. Применение гепарина в предшествующие 48 часов до инсульта
8. Больные с любым инсультом в анамнезе и сопутствующим сахарным диабетом
9. Недавнее или имеющееся выраженное кровотечение
10. Количество тромбоцитов менее 100 000
11. Гликемия менее 2,8 или более 22,5 ммоль/л

Причины инвалидизации

Моторный
дефицит

Дисфазии

Когнитивные и
эмоциональные
расстройства

Болевой
синдром

Трудности реабилитации

- отсутствие отделений восстановительного лечения во многих поликлиниках
- вопрос реабилитации не включен в программу работы поликлиники (конференции по реабилитации и профилактики МИ)
- высокая стоимость препаратов, которые надо принимать пожизненно
- деменция постинсультных больных

Цель реабилитации-

уменьшение неврологического дефицита, восстановление бытовых навыков, коррекция когнитивных расстройств, улучшение качества жизни и социальная адаптация



!!! Противопоказания к активным физическим нагрузкам

- ◎ Стойкие постинсультные осложнения
- ◎ Сердечная и дыхательная недостаточность II-III степени с нарушениями ритма
- ◎ Тяжелые формы эндокринных болезней
- ◎ Угроза тромбоэмболических осложнений
- ◎ Угроза кровотечений
- ◎ Открытые формы туберкулеза

Виды реабилитации

- Ранняя (острейший период инсульта)
- Ранний восстановительный период (со 2-3-й недели до 6 мес.)
- Поздний восстановительный период (до года)



Ранняя реабилитация

- Кинезотерапия
- Лечение положением
- Пассивная ЛФК
- Массаж, дыхательная гимнастика, логопед
- Медикаментозная помощь (тромболизис, первичная и вторичная нейропротекция)

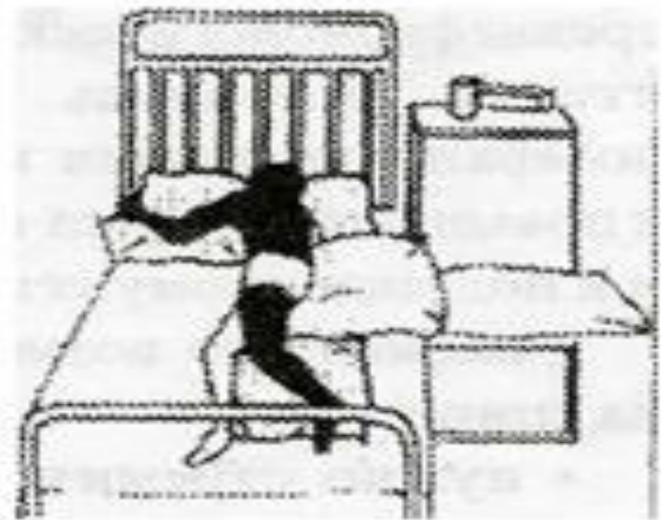


Рис. 2. Типичная схема для проверки правильности позиционирования пациента в положениях лежа и сидя.

Реабилитация в ранний восстановительный период

- Кинезотерапия
- Массаж
- Электростимуляция
- Магнитостимуляция
- Обучение навыкам ходьбы
- Коррекция спастичности мышц (точечный массаж, ортезы, рефлексотерапия, ботулинотерапия)



Реабилитация в поздний восстановительный период

- Кинезотерапия,
трудотерапия
- Физиотерапия,
бальнеотерапия
ЛФК, тренинг, ходьба,
подводный гидромассаж



Физические методы восстановления

- ◎ Индивидуальная ЛФК (элементы спортивных игр, тренировочный двигательный режим)
- ◎ Занятия по восстановлению гностических функций (эмоционально-когнитивная терапия, восстановление утраченных бытовых и санитарно-гигиенических навыков)
- ◎ Аутогенная тренировка



Реабилитация в поздний восстановительный период

- Медикаментозная коррекция
 - миорелаксанты*
 - ингибиторы*
 - ЦОГ-2*
 - кардио- и нейропротекторы*
 - нейрометаболиты*
 - антидепрессанты*

Коррекция центрального болевого синдрома

- Антikonвульсанты (лирика)
- Трициклические антидепрессанты
- Опиоидные анальгетики
- Электростимуляция паретичных конечностей
- Лечебная гимнастика
- Местно капсаицин ,финалгон,олфен

Коррекция бульбарных и псевдобульбарных расстройств

- занятия с логопедом
- внутриглоточная электростимуляция
- ЛГ

Коррекция эмоциональных волевых нарушений

- антидепрессанты (паксил, афобазол, сертамин, иксел)
- раннее начало реабилитации
- музыкотерапия
- психологическая разгрузка
- посещение музеев и выставок
- антиастеники (энергон 400 мг/сут)
- цветоритмотерапия
- транскраниальная магнитотерапия

Коррекция когнитивных расстройств

- Egb 761[®] (240 мг/с 3 мес)
- акатинола мемантин (20 мг/сут, курс 28 нед)
- омарон (пирацетам 0,4+циннаризин 0,025г)
- глиатилин (400м x 3р.в д. 3мес.)
- энцефабол 300-600-900 мг.сут.
- ноопепт 20 мг/сут
- тиоцетам (пирацетам 0,2г + тиатриазолин 0,05г)
- церебролизин(10,0) + флувоксамин (50м/сут 4нед.)
- винпотропил (винпоцетин 5 мг + пирацетам 400мг)



Вариант "С разгрузкой"



Объективизация восстановительного процесса

- *Шкала Бартела*

от 0 до 45-50 баллов- тяжелая инвалидность;

от 50 до 75 баллов- умеренная инвалидность;

от 75 до 100 баллов- минимальное ограничение неврологических функций

Объективизация восстановительного процесса

PULSES Profile (6-
24 баллов)

Опросник речи
по

N.Lincoln, D.Wade

Первичная профилактика

1. Здоровый образ жизни и устранение факторов риска

Первичная профилактика направлена на снижение риска развития инсульта у клинически здоровых лиц. Известно не-сколько заболеваний и факторов неправильного образа жизни, устранение которых снижает риск развития инсульта:

2. Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия - это фактор риска, который наиболее распространен и наиболее легко устраним. Необходимо поддерживать уровень АД, не превышающий 140/85 мм рт. ст. Для этого необходимо соответствующим образом изменить образ жизни или же применить медикаментозную терапию.

3. Сахарный диабет

Сахарный диабет является независимым фактором риска развития ишемического инсульта. Регулярный контроль уровня глюкозы крови не снижает риска инсульта, однако он необходим для снижения риска развития других заболеваний.

4. Гиперхолестеринемия

Чем выше уровень холестерина крови, тем выше риск развития ишемической болезни сердца. Менее отчетливо эта закономерность относится к ишемическому инульту. Однако применение статинов (симвастатина или правастатина) значительно снижает риск инсульта у больных с ишемической болезнью сердца.

5. Курение

Курение является независимым фактором риска. У курящих инульт развивается в 6 раз чаще. У тех, кто бросил курить, риск развития инсульта снижается на 50%.

6. Употребление алкоголя

Умеренное употребление алкоголя (например, два стакана вина в день) снижает риск развития инсульта. При злоупотреблении алкоголем возрастает риск как ишемического, так и геморрагического инсульта.

7. Физическая работа

Регулярная физическая работа снижает риск развития инсульта, особенно при нормальном весе, нормальном уровне АД, холестерина и глюкозы.

Предупреждение дальнейшего повреждения мозговых

сосудов и вещества мозга:

а) адекватная гипотензивная терапия без чрезмерного снижения АД (не < 140/90 мм.рт.ст.), особенно у пожилых больных с обширным поражением белого вещества или двусторонними стенозами магистральных артерий головы

б) коррекция гиперлипидемии для замедления прогрессирования атеросклероза крупных мозговых артерий, снижения вязкости крови. Статины улучшают функцию эндотелия и реактивность мелких сосудов, препятствуют воспалительным изменениям, отложению амилоида в веществе мозга, нарушению ГЭБ. Показана способность статинов снижать риск повторного инсульта и тормозить прогрессирование диффузного поражения белого вещества.

Назначение статинов показано:

1) ЛПНП > 3,36 ммоль/л или 130 мг%,

2) АБ в мозговых сосудах или ИБС - ЛПНП > 2,6 ммоль/л или 100 мг% в

3) высокий риск кардио- и цереброваскулярных поражений (СД или метаболического синдрома с ИБС) – ЛПНП > 70 мг%.

с) перенесшие инсульт или ТИА, а также имеющие выраженный атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы или «немые» сосудистые очаги при КТ или МРТ - прием антиагрегантов (аспирин или клопидогрель в дозе 75 мг/сут). При фибрилляции предсердий - применение антикоагулянтов (варфарин, апиксабан, дабигатран, ривароксабан).

д) высокий уровень гомоцистеина - фолиевая кислота, В₆ и В₁₂ (замедление нарастания распространенности лейкоэнцефалопатии).

е) улучшение функции эндотелия и нейроваскулярного сопряжения: повышающих уровень NO (L-аргинин, изосорбида мононитрат).

ф) снижение проницаемости ГЭБ - средства, влияющие на цАМФ (дипиридамола, цилостазол и другие ингибиторы ФДЭ 3-го типа) или цГМФ-каскад (пентоксифиллин и другие ингибиторы ФДЭ 5-го типа, метилксантины).

2. Коррекция сопутствующей соматической патологии (СН, ДН, гипотиреоза)

3.Коррекция сосудистой тревоги и депрессии СИОЗС или СИОЗСН (с учетом относительной резистентности сосудистой деменции к антидепрессантам и возможность СИОЗСН повышать АД).

4.Улучшение и стабилизация КФ (О.С. Левин, 2014)

- 1) Препараты, действующие на холинергическую систему – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, галантамин, донепезил, ипидакрин) – ур. А
- 2) Антагонисты NMDA-рецепторов глутамата (мемантин) – ур. А
- 3) Предшественники ацетилхолина (холин альфосцерат, цитиколин) – ур. В
- 4) Нейропептиды (церебролизин), метаболиты (актовегин) – ур.В
- 5) Сосудистые препараты (винпоцетин, ницерголин, гинко билоба EGB 761, нафтидрофурил) – ур. В.
- 6) Катехоламинергические препараты (пирибедил) – ур. В
- 7) Антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – ур . С

8) Коррекция других клинических проявлений заболевания

- 9) **Лобная дисбазия** (с нарушением инициации ходьбы и застываниями) - лечебная гимнастика с коррекцией шага и снижением риска падений, препараты амантадина, леводопы, ингибиторов MAO типа В.
- 10) **Насильственный смех и плач** - антидепрессанты (трициклические, СИОЗС), препараты леводопы.
- 11) **При вестибулярной дисфункции** - гимнастика, тренирующая вестибулярный аппарат и способность поддерживать равновесие, коррекция ортостатической гипотензии.
- 12) **При нарушении сна** – агонисты бензодиазепиновых рецепторов (золпидем), мелатонин или малые дозы тразодона.
- 13) **При гиперактивном мочевом пузыре** - препараты троспия, плохо проникающего через гематоэнцефалический барьер и не блокирующие холинергические системы мозга

С чего начинать лечение?



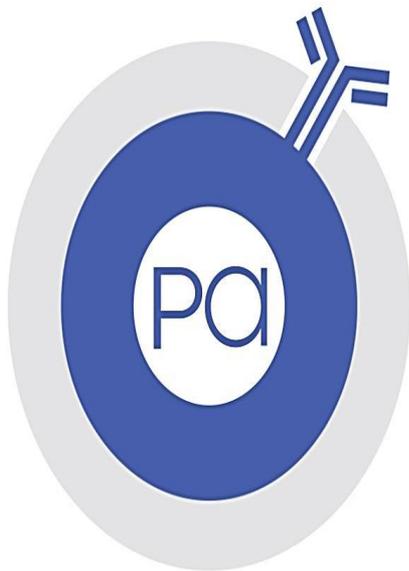
**Коррекция эндотелиальной дисфункции и
патогенетическая терапия хронической
цереброваскулярной болезни**

ДИВАЗА – препарат патогенетической терапии ХЦВБ

Компоненты препарата Дивазы:

- РА-Антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (РА АТ S-100)
- РА-Антитела к эндотелиальной NO-синтазе (РА АТ eNOS)





Релиз-активность – совокупность новых свойств, появляющихся в нейтральном носителе в ходе его технологической обработки в присутствии исходного вещества.

Технологический процесс представляет собой многократный перенос части обработанного носителя в нейтральный носитель в сочетании с внешним воздействием на образовавшийся комплекс.

Внешнее воздействие может быть как механическим (в том числе с использованием методов акустики и микрофлюидики), так и электромагнитным.



Антитела, вследствие особенностей своей структуры, обладают выраженной специфичностью в отношении своих биологических мишеней-антигенов, что послужило основанием к созданию на их основе препаратов, обладающих релиз-активностью (релиз-активная форма антител).





Принцип действия:
блокировка
связывания



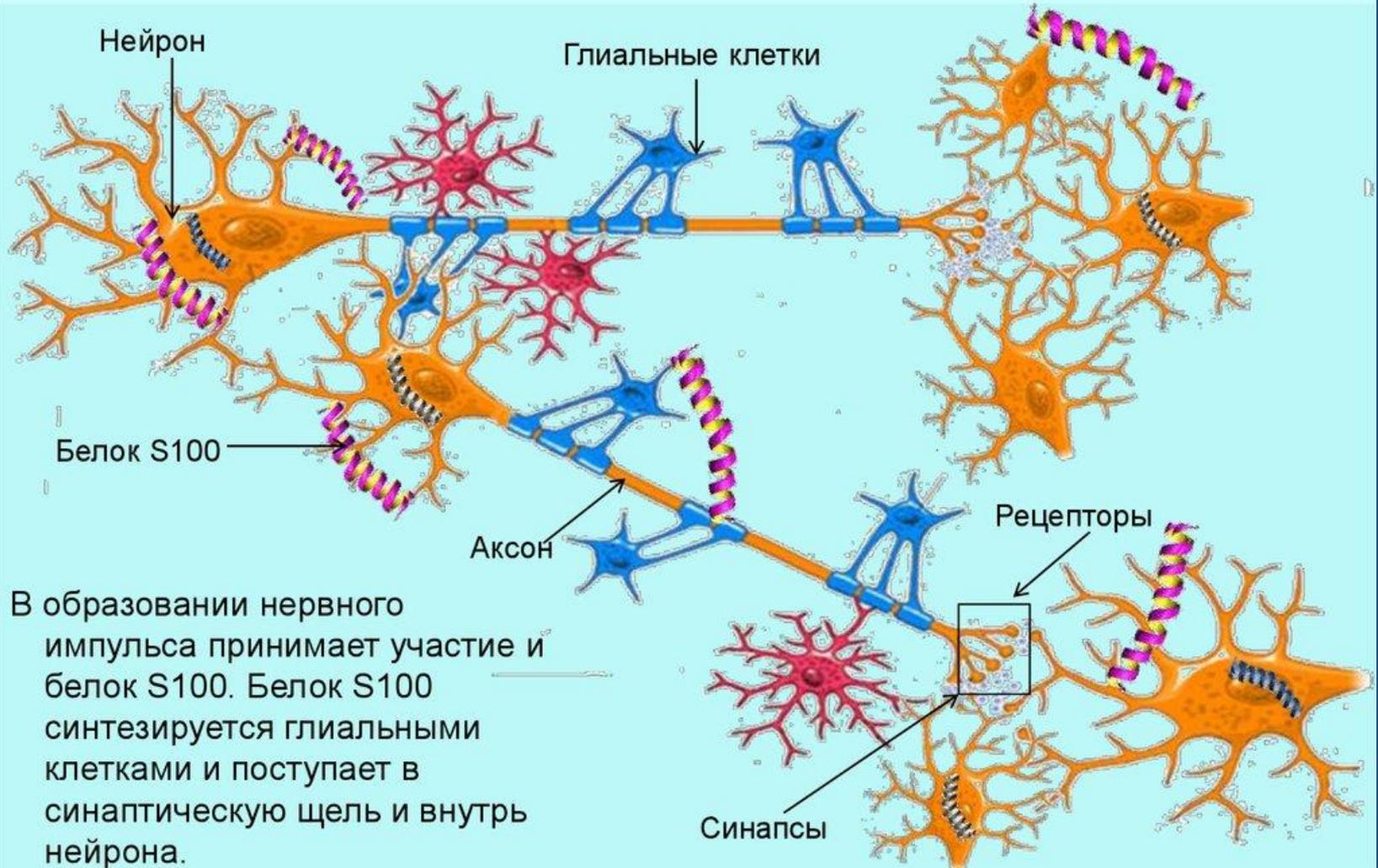
Принцип действия:
усиление
связывания



Название активного фармацевтического ингредиента релиз-активных препаратов формируется из названия исходной субстанции и словосочетания «релиз-активная форма».

Основной особенностью фактора-носителя релиз-активности является его способность специфически воздействовать на исходное вещество, модифицируя его физико-химические свойства.

РОЛЬ БЕЛКА S100 В ОБРАЗОВАНИИ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА В НОРМЕ



РА-АТ S100 МОДУЛИРУЮТ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БЕЛКА S100.

**Белок S100 –
Специфичный для мозговой ткани белок**

Внутриклеточно:

участвует в процессах

Деления клетки,

Метаболизма,

Передачи сигнала,

Эндо- и экзоцитоза,

Синаптической
пластичности и др.

Паракринно:

действует подобно цитокинам и факторам роста

S-100



Фармакологические свойства AT S-100

AT S-100

```
graph TD; A[AT S-100] --> B[Поддерживают выживание нейронов и стимулируют их дифференцировку в условиях депривации кислорода и глюкозы]; A --> C[Активируют ГАМК-А рецептор и CL – канал ГАМК. Стимулируют 5HT1A, 5-HT2A серотониновые рецепторы]; B --> D[Улучшение нейронального метаболизма]; C --> E[Улучшение работы церебральных нейротрансмиттеров  
Анксиолитическое];
```

Поддерживают выживание нейронов и стимулируют их дифференцировку в условиях депривации кислорода и глюкозы

Улучшение нейронального метаболизма

Активируют ГАМК-А рецептор и CL – канал ГАМК. Стимулируют $5HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$ серотониновые рецепторы

Улучшение работы церебральных нейротрансмиттеров
Анксиолитическое

Фармакологические свойства PA AT eNOS

PA AT eNOS

```
graph TD; A[PA AT eNOS] --> B[Оказывают выраженное эндотелийпротективное действие: Повышают экспрессию NO-синтазы, продукцию внутриклеточного цГМФ, уменьшают количество десквамированных эндотелиоцитов.]; A --> C[Улучшают микроциркуляцию на фоне ишемии, стимулируют неоангиогенез. Способствуют вовлечению в общий микроциркулярный кровоток дополнительных капилляров.]; B --> D[Нормализация сосудистого тонуса, улучшение церебрального кровотока]; C --> D;
```

Оказывают выраженное эндотелийпротективное действие: Повышают экспрессию NO-синтазы, продукцию внутриклеточного цГМФ, уменьшают количество десквамированных эндотелиоцитов.

Улучшают микроциркуляцию на фоне ишемии, стимулируют неоангиогенез. Способствуют вовлечению в общий микроциркулярный кровоток дополнительных капилляров.

**Нормализация сосудистого тонуса,
улучшение церебрального кровотока**

Влияние РА АТ eNOS на экспрессию эндотелиальной NO-синтазы

Уровень NO-синтазы в сыворотке крови



* $P < 0,05$ по сравнению с группой L-NAME

РА АТ eNOS оказывают выраженное эндотелийпротективное действие, приближая показатель экспрессии NO-синтазы к значениям нормальной концентрации.

Влияние PA AT eNOS на микроциркуляцию сосудистого русла

Микроциркуляция, 28-е сутки терапии, п.е.



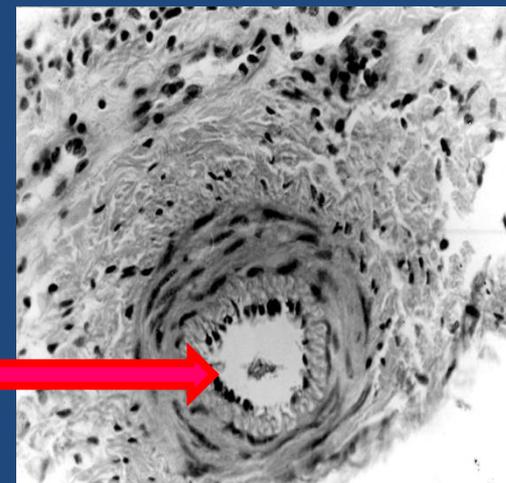
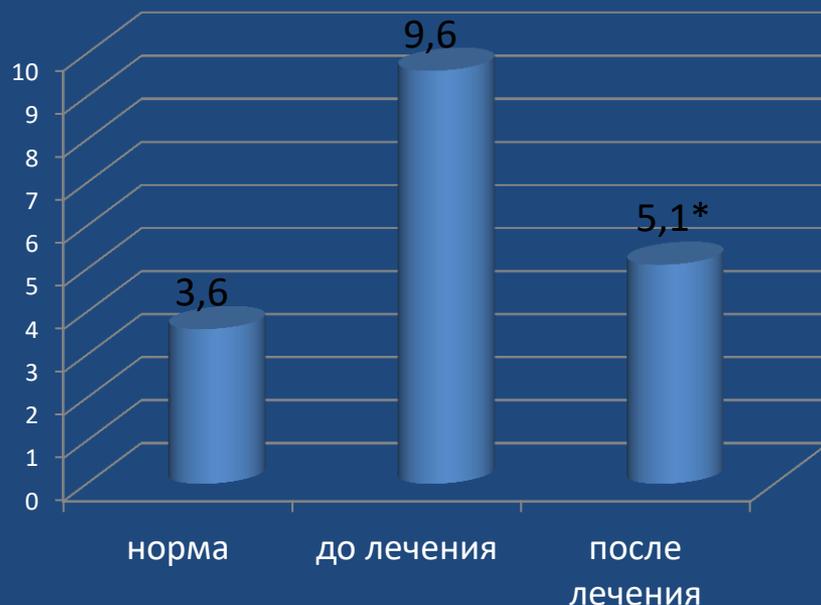
Метод лазерной доплеровской флоуметрии



Применение PA AT eNOS способствует вовлечению в общий микроциркулярный кровоток дополнительных, ранее не функционировавших капилляров;

Влияние PA AT eNOS на динамику десквамации эндотелиоцитов

Число десквамированных эндотелиоцитов кл/100 мкл



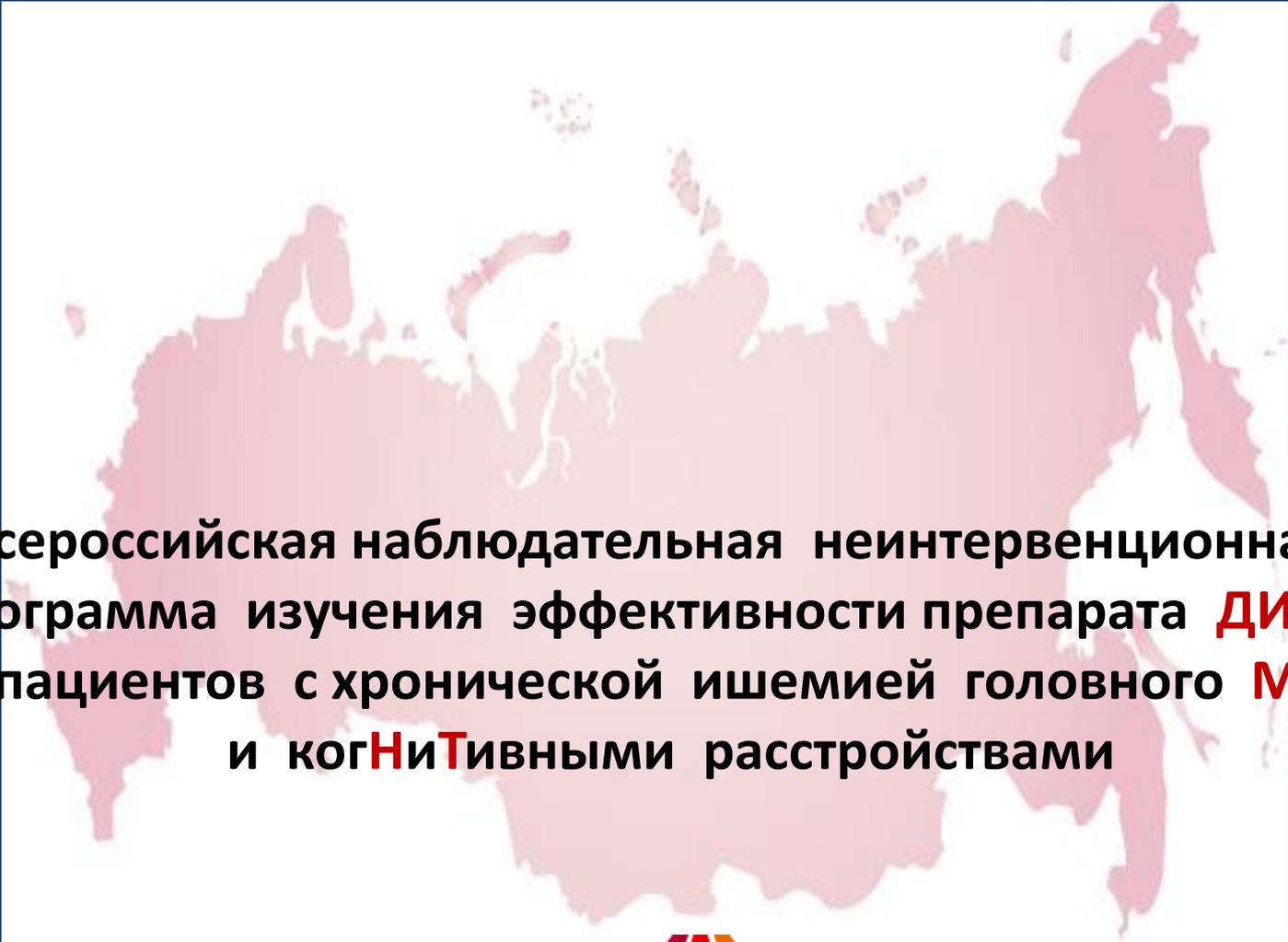
Применение PA AT eNOS улучшает метаболизм эндотелия сосудов и достоверно снижает (значительно приближает к норме) содержание десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови.

Влияние Дивазы на механизмы развития ХЦВБ



Таким образом,

**Диваза — современный
ноотропный вазоактивный
препарат с оригинальным
механизмом действия для лечения
хронических нарушений мозгового
кровообращения**



Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа изучения эффективности препарата **ДИВА**за у пациентов с хронической ишемией головного **Мозга** и ког**НИ**Тивными расстройствами



ДИАМАНТ

Неинтервенционная ретроспективная наблюдательная программа



Приняли участие
258 врачей
неврологов



Включены данные более **2583** пациентов из **30** городов России с диагнозом ХИГМ, получавших **ДИВАЗУ** с целью улучшения когнитивных функций

Оценка когнитивных нарушений проводилась по шкале МоСА¹ до начала лечения и после окончания лечения **ДИВАЗОЙ**

Схема лечения:



УТРОМ



ДНЕМ



ВЕЧЕРОМ



3 раза
в день



вне приема
пищи



Курс
1-3 месяца

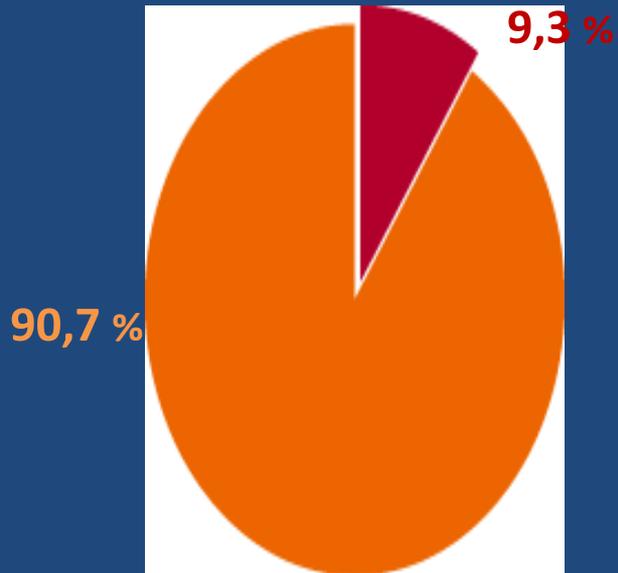
¹ Монреальская шкала оценки когнитивных функций



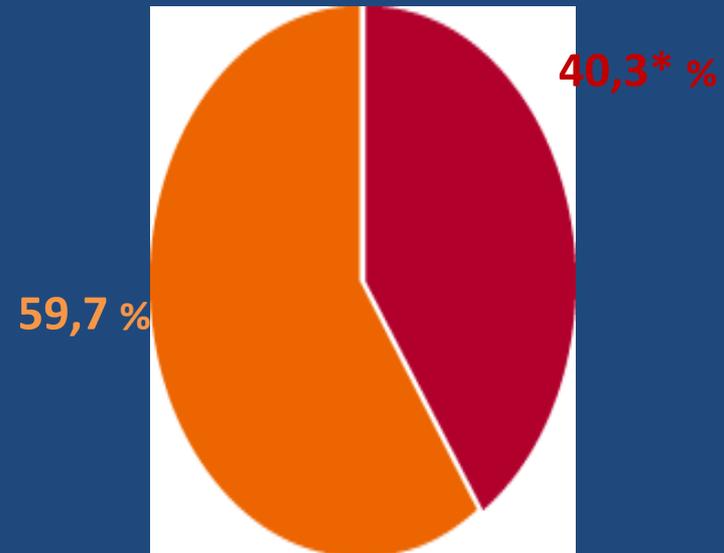
3-х месячный курс терапии ДИВАЗОЙ способствовал восстановлению нормальных когнитивных функций у 30% пациентов

Доля пациентов с выявленными когнитивными нарушениями
(по шкале MoCA) до и после лечения **ДИВАЗОЙ, %**

Исходно



После лечения ДИВАЗОЙ



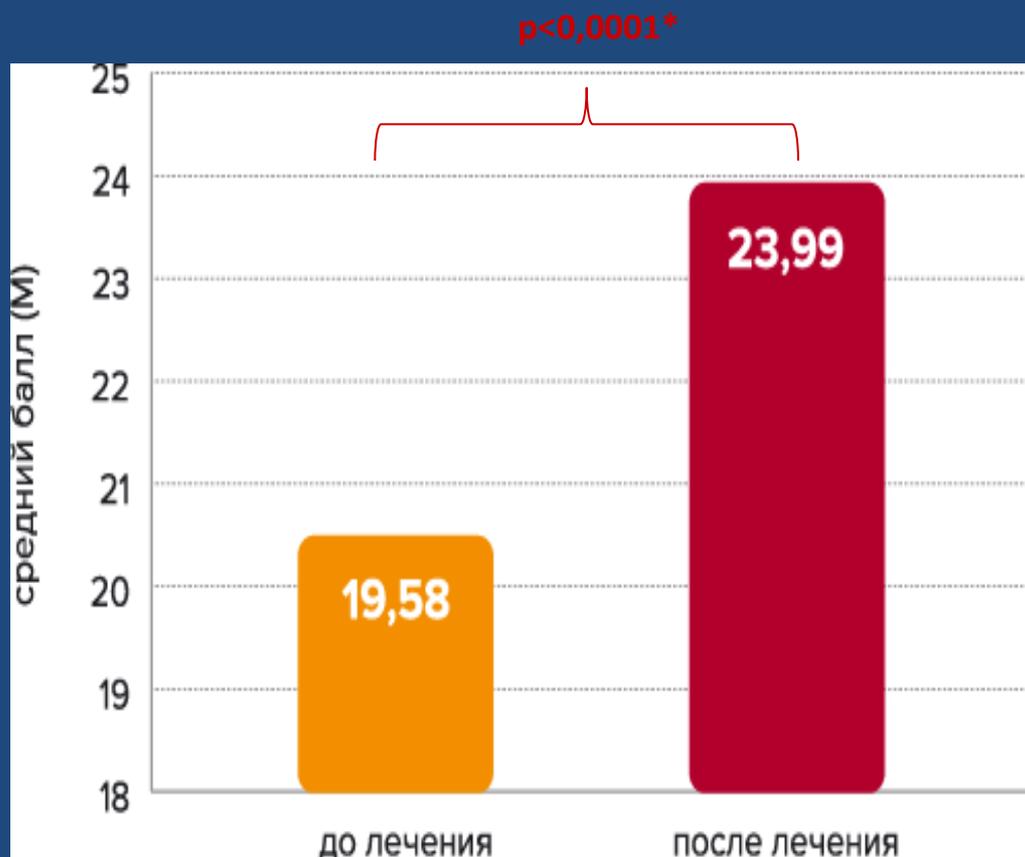
- Доля пациентов без когнитивных нарушений (по шкале MoCA > 26)
- Доля пациентов с наличием когнитивных нарушений (по шкале MoCA < 26)

* $p < 0,0001$ по сравнению с показателем до лечения, Anova



3х месячный курс терапии **ДИВАЗОЙ** способствовал повышению среднего балла по шкале MoCA на 4,4 балла

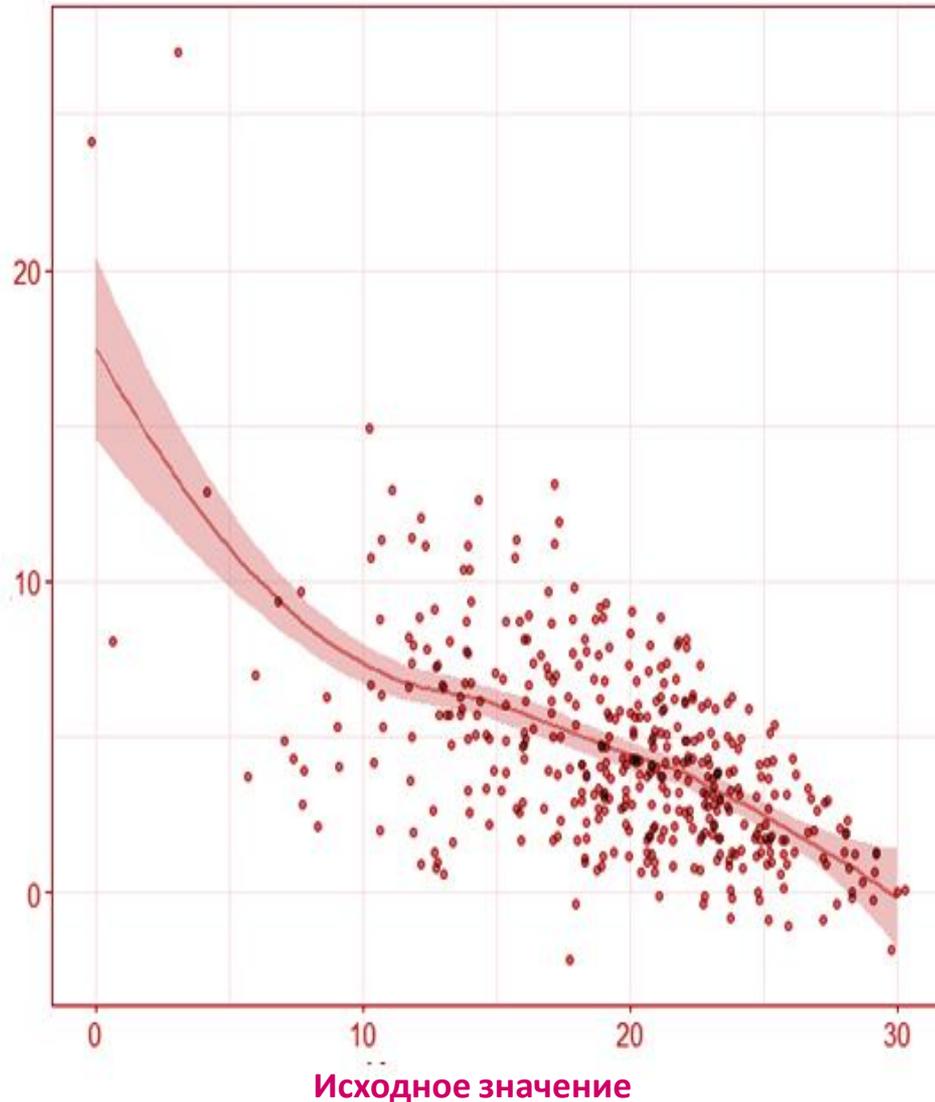
Динамика среднего балла по шкале MoCA на фоне лечения **ДИВАЗОЙ**, n=419



* Тест Фишера

При более низком значении исходного балла наблюдалась лучшая динамика по шкале MoCA

Изменение общего балла по шкале MoCA





3-х месячный курс терапии **ДИВАЗОЙ** способствовал статистически значимому снижению доли пациентов с выраженным снижением когнитивных функций

Доля пациентов с выраженным снижением когнитивных функций (<17 баллов по шкале MoCA), n=419



* Логистическая регрессия

Нежелательные явления (НЯ)



Отмечены НЯ у **14 пациентов** (0,6% случаев) легкой и средней степени тяжести, из **2583 пациентов**

со стороны:



кожи и подкожной клетчатки – зуд (n=4), сыпь кожных покровов (n=1)



нервной системы – головная боль (n=2), шум в ушах (n=1)



желудочно-кишечного тракта – тошнота (n=2)



органов зрения – туман перед глазами (n=1)



сердечно-сосудистой системы – головокружение (n=3)



психические расстройства – нарушение сна (n=1)



РЕЗУЛЬТАТЫ

Высокая распространенность когнитивных нарушений у пациентов амбулаторной неврологической практики с диагнозом ХИМ (90,7%).

Терапия **ДИВАЗОЙ** способствовала повышению когнитивных функций и сопровождалась хорошей переносимостью

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

