

Возможности коррекции когнитивных расстройств в реабилитации пациентов с инсультом в условиях перехода на Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ)

Г.Н. Бельская, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России), заведующая кафедрой неврологии Института дополнительного профессионального образования, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный невролог Минздрава Челябинской области

С.Б. Степанова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России), ассистент кафедры неврологии Института дополнительного профессионального образования, к.м.н.

Л.Д. Макарова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России), доцент кафедры неврологии Института дополнительного профессионального образования, к.м.н.

Д.А. Сергиенко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России), ассистент кафедры неврологии Института дополнительного профессионального образования

Е.И. Лузанова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России), ассистент кафедры неврологии Института дополнительного профессионального образования, к.м.н.

С учетом современной организационной модели нейрореабилитации, рассмотрено одно из перспективных направлений фармакотерапии после инсульта, а именно, использование препарата ницерголин (сермион) для лечения когнитивных нарушений, наличие которых ограничивает социальную адаптацию, функциональную независимость и возможность проведения физической реабилитации.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, когнитивные нарушения, ницерголин

Cognitive rehabilitation of patients after stroke according to The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)

Bel'skaya G.N., Federal State Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Institute of additional professional education, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief neurologist Ministry of Health of the Chelyabinsk region.

Stepanova S.B., Federal State Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Assistant of the Department of Neurology of the Institute of additional professional education, Candidate of Medical Sciences.

Makarova L.D., Federal State Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Neurology of the Institute of additional professional education, Candidate of Medical Sciences.

Sergienko D.A., Federal State Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Assistant of the Department of Neurology of the Institute of additional professional education.

Luзанова E.I., Federal State Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Assistant of the Department of Neurology of the Institute of additional professional education, Candidate of Medical Sciences.

Медико-социальная значимость инсульта не вызывает сомнений. Инсульт является наиболее частой причиной инвалидизации у взрослых [17]. В силу этого, именно реабилитация становится ключевым звеном лечения заболевания и его последствий.

Поэтапная реабилитация каждого пациента должна проводиться с первых дней болезни мультидисциплинарной командой по индивидуальной программе, направленной на восстановление или компенсацию нарушенных функций и поддержание сохранных функций.

Начиная с 2001 г., Всемирная организация здравоохранения рекомендует для выбора реабилитационной стратегии использовать Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (известную как МКФ) [7]. МКФ представляет собой перечень проблем пациента, связанных со здоровьем и описанных с позиций организма, индивида и общества, включая перечень факторов окружающей среды, которые взаимодействуют со всеми этими категориями. Диагноз, закодированный по МКФ, позволяет специалисту по медицинской реабилитации составить индивидуальную программу маршрутизации и восстановительных мероприятий [20]. Неслучайно обучение персонала работе с МКФ было признано одним из необходимых условий для реализации новой организационной модели реабилитации, разработанной по итогам завершеного в 2016г. пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации», с участием 13 субъектов [17].

Как видно из представленных в таблице 1 данных, МКФ имеет сложное строение [16]. Все факторы, нарушающие здоровье пациента, делятся на 2 части, в каждой из которых есть 2 составляющих. Часть 1 включает следующие разделы: 1) проблемы, связанные с организмом (функционирование и ограничения жизнедеятельности), 2) активность больного. Часть 2 включает проблемы, влияющие на восстановление функций (контекстовые факторы): 1) факторы окружающей среды, 2) факторы личности (строка 1). Каждая составляющая имеет свою область применения, или домен: например, составляющая

«активность и участие» подразумевает домен «сферы жизнедеятельности больного» (строка 2). Проблемы пациента имеют свои параметры (например, проблемы, связанные с организмом, могут выражаться в нарушении анатомии (структуры) и/или в нарушении функции) (строка 3). Каждая проблема имеет факторы прогноза – благоприятные и неблагоприятные (позитивные и негативные факторы) (строки 4 и 5) (табл. 1).

Показатели когнитивной сферы занимают существенное место в структуре МКФ. Раздел «умственные функции» является первым пунктом оценки проблем пациента в домене «функции организма», а раздел «структуры нервной системы» находится на первом месте в домене «структуры организма».

Превостепенность оценки этих параметров объясняется тем, что успех физической реабилитации и восстановления мобильности во многом зависит именно от наличия и степени выраженности когнитивного дефицита. Кроме того, когнитивные нарушения различной степени тяжести являются частым осложнением инсульта и выявляются у 40–70 % пациентов. Распространенность наиболее выраженной формы когнитивных нарушений – деменции – в первые 3–6 месяцев после инсульта колеблется от 5 до 32 %, а спустя 12 месяцев – от 8 до 26 % [15]. Большинство исследований показывают, что наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта. Кроме того, установлено, что повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется, по крайней мере, в течение нескольких лет после перенесенного

Таблица 1. Структура Международной классификации функционирования

		Часть 1: Функционирование и ограничения жизнедеятельности		Часть 2: Контекстовые факторы	
1	Составляющие	Функции и структуры организма	Активность и участие	Факторы окружающей среды	Личностные факторы
2	Домены	Функции организма Структуры организма	Сферы жизнедеятельности (задачи, действия)	Внешнее влияние на функционирование и ограничения жизнедеятельности	Внутреннее влияние на функционирование и ограничения жизнедеятельности
3	Параметры	Изменение функций организма (физиологическое) Изменение структуры организма (анатомическое)	Потенциальная способность Выполнение задачи в стандартных условиях Реализация Выполнение задачи в реальной жизненной ситуации	Облегчающее или затрудняющее влияние физической, социальной среды, мира отношений и установок	Влияние свойств личности
4	Позитивный аспект	Функциональная и структурная целостность Функционирование	Активность Участие	Облегчающие факторы	не применимо
5	Негативный аспект	Нарушение Ограничение жизнедеятельности	Ограничение активности Ограничение возможности участия	Препятствующие факторы/барьеры	не применимо

острого нарушения мозгового кровообращения [8, 19]. Механизмы развития когнитивных нарушений гетерогенны: наряду с очаговым поражением мозга, важный вклад в развитие когнитивных нарушений вносят сопутствующие нейродегенеративные заболевания (прежде всего, болезнь Альцгеймера), а также прогрессирующая микроваскулярная патология, сопровождающаяся диффузным поражением белого вещества, множественными лакунарными инфарктами, микрогеморрагиями [11, 19].

Клиническая значимость постинсультных когнитивных нарушений, прежде всего, заключается в ухудшении прогноза. Для пациентов с постинсультной деменцией характерна более высокая смертность, более высокий риск повторного инсульта (деменция, диагностируемая через 3 месяца после инсульта, ассоциируется с троекратным увеличением риска повторного инсульта). У пациентов с деменцией более выражены функциональные расстройства (нарушения самообслуживания, бытовой активности), затруднен процесс реабилитации [11, 19]. По данным Левина О.С. (2014), наличие когнитивных нарушений, даже не достигающих степени деменции, – неблагоприятный прогностический фактор, предвещающий более плохое восстановление неврологических функций и функционального статуса [15].

Исходя из этого, а также учитывая первоочередность оценки когнитивных нарушений при постановке диагноза по МКФ, предотвращение и коррекция постинсультного когнитивного дефицита является важнейшей задачей. Как сообщает Американская ассоциация инсульта в 2016г., для реабилитации когнитивных функций наиболее эффективна многокомпонентная стратегия: физические упражнения, компьютеризированные технологии, прослушивание музыки, игровые технологии с виртуальной реальностью, а также фармакотерапия [2].

Медикаментозное лечение когнитивного дефицита вследствие инсульта не имеет специфичности и включает препараты, эффективные для лечения деменций различной этиологии (в частности, болезни Альцгеймера).

Одним из эффективных препаратов, назначаемых с целью восстановления постинсультных когнитивных функций, является ницерголин (сермион, «Pfizer»), с почти 40-летним опытом применения в клинической практике. За это время накопился значительный опыт применения этого препарата. Ницерголин (сермион) представляет собой гидратированное полусинтетическое производное эрголина (содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты). Фармакотерапевтическая эффективность этого препарата определяется двумя основными свойствами: α -адреноблокирующим действием, приводящим к улучшению кровотока, и прямым воздействием на церебральные нейротрансмиттерные системы – норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую [1, 3, 5].

Препарат был разработан в конце 60-х годов XX века, в клинической практике начал использоваться с 70-х годов, вначале в Италии, а затем и в других

странах. В настоящее время ницерголин зарегистрирован более чем в 50 странах мира (в Европе, Азии, Латинской Америке) [5, 6].

В клиническом аспекте ницерголин первоначально рассматривался как сосудистый препарат, действующий антагонистически на α_1 -адренергические рецепторы, и его терапевтическую эффективность связывали с расширением сосудов, снижением сосудистого сопротивления и увеличением артериального кровотока [3, 5]. В связи с этим, он применялся в основном для лечения деменции, обусловленной сосудисто-мозговой недостаточностью. Однако дальнейшие исследования показали, что ницерголин обладает гораздо более широким спектром действия – на молекулярном и клеточном уровнях, действуя не только на сосуды, но и форменные элементы крови (тромбоциты) и нейроны [5].

На фоне назначения ницерголина отмечается повышение регионального мозгового кровотока, улучшение процессов утилизации глюкозы, активация синтеза белков [5, 6]. В дополнение к этому содержащийся в составе молекулы препарата остаток никотиновой кислоты оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие на мышечную оболочку сосудов, особенно сосудов головного мозга и конечностей. В эксперименте было показано, что ницерголин снижает сопротивление сосудов каротидной и вертебрально-базилярной систем и улучшает церебральный кровоток и метаболизм [5].

Одним из механизмов действия ницерголина является дезагрегирующий эффект, обусловленный торможением агрегации тромбоцитов и увеличением пластичности эритроцитов, что, в сочетании с влиянием на церебральные сосуды, приводит к улучшению регионарного мозгового кровотока в ишемизированной ткани [4]. Изучение состояния микроциркуляции бульбарной конъюнктивы показало, что под влиянием курсового лечения ницерголином отмечается ускорение кровотока и уменьшение выраженности сладж-синдрома. Этот эффект чаще регистрировался в артериолах и капиллярах и менее отчетливо – в венах. У 1/3 обследованных наблюдалось расширение сопряженных артериол, достигавшее 10% от исходного диаметра, а у 15–30% больных (в зависимости от возраста) отмечалось увеличение количества функционирующих капилляров на единицу площади бульбарной конъюнктивы [4].

Терапевтическая эффективность ницерголина при когнитивных нарушениях обусловлена его влиянием на нейротрансмиттерные системы – адренергические, серотонинергические и, в первую очередь, холинергические. Препарат повышает синтез ацетилхолина, активируя холинацетилтрансферазу, повышает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, уменьшает распад ацетилхолина путем ингибирования ацетилхолинэстеразы, а также действует на постсинаптические М-холинорецепторы в центральной нервной системе. Кроме того, ницерголин восстанавливает связанное с возрастом снижение уровня ацетилхолина в области гиппокампа [5, 13].

В последнее время показано влияние ницерголина на процессы нейропластичности и механизмы нейропротекции. При этом, важно заметить, что нейропротективные свойства ницерголина не связаны с его непосредственным действием на норадренергические α_1 -рецепторы на серотонинергические 5-HT_{1A}-рецепторы, а носят глобальный характер. В немалой степени это связано со способностью ницерголина, действуя через эндогенные нейротрофические факторы, обеспечивать трофические функции холинергических нейронов, что приводит к их выживанию в патологических условиях, в том числе при старении [6, 10]. Экспериментальные данные свидетельствуют об увеличении концентрации фактора роста нервов в лобных отделах головного мозга у старых животных (крыс), которые получали ницерголин [5]. Эти механизмы объясняют способность ницерголина (сермиона) замедлять прогрессирование когнитивных расстройств при сосудистой патологии головного мозга и при болезни Альцгеймера. Полученные в настоящее время данные свидетельствуют о способности ницерголина «защищать» нейроны от токсического воздействия бета-амилоида, замедляя таким образом прогрессирование болезни Альцгеймера [3]. Следует отметить, что в нашей стране ницерголин включен в федеральный стандарт оказания медицинской помощи при болезни Альцгеймера (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1228н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера») [18].

Согласно Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата сермион, показаниями для его назначения являются следующие состояния: 1) острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза и эмболии сосудов головного мозга, в т.ч. транзиторная церебральная атака, сосудистая деменция, головная боль, вызванная вазоспазмом); 2) острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, болезнь Рейно, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока); 3) в качестве дополнительного средства при лечении гипертонических кризов (парентерально) [12].

Имеющаяся доказательная база препарата ницерголин (сермион) позволяет эффективно использовать его для профилактики и лечения деменций различного генеза, в том числе, и у постинсультных больных. Положительный эффект препарата в виде уменьшения выраженности когнитивных и поведенческих расстройств, в т.ч. апатии, отмечается, по данным литературы, почти у 89% больных [3, 5, 9, 13].

В литературе имеются сведения об эффективности препарата при мигрени, периферических сосудистых расстройствах (облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей), нарушениях равновесия вестибулярного генеза [3, 5].

Данные исследований сообщают и о положительном влиянии ницерголина на степень выраженности

постинсультного двигательного дефекта. Наиболее значительный результат отмечен у больных с невысокой степенью гемипареза [5, 14]. Таким образом, применение 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.

При пероральном приеме препарат имеет линейную фармакокинетику, которая практически не зависит от возраста; он быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи существенного влияния на всасывание ницерголина не оказывает. Ницерголин выделяется преимущественно с мочой (80%) в виде метаболитов, и лишь около 20% — с калом. На здоровых добровольцах было показано, что после приема таблетированного препарата его максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 3 ч, а период полужизни составляет около 15 ч [5]. Терапевтическая доза ницерголина — 30 мг 2 раза в день; продолжительность курса терапии составляет от 2 до 12 мес и более [9, 21].

Препарат характеризуется хорошей переносимостью. В частности, характер, частота возникновения и выраженность побочных реакций у пациентов, получающих ницерголин, вполне сопоставимы с действием плацебо. При этом, даже если побочные явления и возникают, то они имеют тенденцию к снижению по мере продолжения терапии [1]. Среди побочных реакций, довольно типичных для всего класса производных спорыньи, следует отметить жалобы на сухость во рту, запоры, диарею. При пероральном приеме препарата систолическое и диастолическое давление существенно не меняются, и лишь иногда слегка снижаются (без статистически значимой разницы с больными, получающими плацебо). При однократном внутривенном введении ницерголина уже на 5-й минуте было выявлено снижение артериального давления, которое к концу первого часа возвращалось к исходному уровню [1, 5]. В связи с этим, подчеркивается определенная осторожность при внутривенном введении ницерголина пациентам старших возрастных групп [1]. У пациентов с исходно высоким артериальным давлением после введения препарата может отмечаться незначительная головная боль [6]. Как было установлено В. Winblad и соавт., в группе пациентов, получавших ницерголин, побочные эффекты, потребовавшие прекращения лечения, отмечались в 8,5% случаев, в группе, получавшей плацебо, — в 8,3% случаев [5].

На фоне терапии ницерголином не отмечается статистически значимых изменений лабораторных показателей, за исключением некоторого повышения, в ряде случаев, уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, которое не сопровождается какой-либо клинической симптоматикой [1]. Однако это необходимо учитывать при назначении терапии больным с указанием в анамнезе на подагру.

Заключение

Новая организационная модель реабилитации больных инсультом предусматривает переход на Международную классификацию функционирования, согласно которой, кодировка реабилитационного диагноза должна начинаться с когнитивных показателей. Тем самым подчеркивается первоочередность восстановления когнитивных функций пациента. Одним из эффективных препаратов, назначаемых с этой целью, является ницерголин (сермион), который используется в клинической практике почти 40 лет. За это время накопился значительный опыт применения этого препарата. Механизм действия заключается не только в улучшении церебрального кровотока путем антагонистического влияния на $\alpha 1$ -адренорецепторы, но и в нормализации состояния холинергической и катехоламинергической нейротрансмиттерных систем, ингибировании агрегации тромбоцитов, улучшении церебрального метаболизма, нейротрофической активности. Все это позволяет рассматривать ницерголин не только в качестве средства, эффективного в лечении когнитивных и двигательных постинсультных нарушений, но и в качестве средства, обладающего нейропротективным действием. Сочетание эффективности с хорошей переносимостью делают препарат ницерголин (сермион) востребованным в нейрореабилитации.

Литература

1. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014 Jul 30;4(7):e005090.
2. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association/ Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. // *Stroke*. 2016;47:e98-e169
3. Saletu B., Garg A., Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int*. 2014:610103.
4. Walford T, Musa FI, Harper AG. Nicergoline inhibits human platelet Ca(2+) signalling through triggering a microtubule-dependent reorganization of the platelet ultrastructure. *Br J Pharmacol*. 2016 Jan;173(1):234-47.
5. Winblad, B., Carfagna, N., Bonura, L., et al. Nicergoline in Dementia. *CNS Drugs*, 2000; 14(4): 267–287.
6. Zajdel P, Bednarski M, Sapa J, Nowak G. Ergotamine and nicergoline - facts and myths. *Pharmacol Rep*. 2015 Apr;67(2):360-3.
7. Аухадеев Э.И., Бодрова Р.А. Новый методологический подход к реабилитации пациентов на основе Международной классификации функционирования // *Вестник восстановительной медицины*. - 2014. - № 1. - С. 6-10.
8. Головачева В.А., Захаров В.В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика, лечение // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 23. С. 6-13
9. Дамулин И.В. Деменция и заболевания мелких сосудов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 8. С. 105-110.
10. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Восстановление после инсульта и процессы нейропластичности // *Медицинский совет*. 2014. № 18. С. 12-19.
11. Евзельман М.А., Александрова Н.А. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 10. С. 36-39.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата сермион [Электронный ресурс] http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=50c9c747-6b47-49bd-a8c0-9c3cfa1fb18b&t=
13. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 10. С. 81-86.
14. Ковальчук В.В., Богатырева М.Д., Минуллин Т.И. Современный аспект реабилитации больных, перенесших инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 6. С. 101-105.
15. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014. № 1. С. 40-46.
16. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [Электронный ресурс] <http://who-fic.ru/icf/>
17. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» // Иванова Г.Е., Аронов Д.М., Белкин А.А., и соавт., *Вестник восстановительной медицины*. 2016. № 2 (72). С. 2-6.
18. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1228н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера» [Электронный ресурс] // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145398/
19. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Корягина Т.Д., Анайоол Т.С. Проблема постинсультных когнитивных нарушений // *Сибирское медицинское обозрение*. 2016. Т. 97. № 1. С. 16-25
20. Ястребцева И.П., Мишина И.Е. Значимость Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки состояния здоровья человека. // *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016. Т. 21. № 1. С. 25-29.
21. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. 2-е изд. М: МЕДпресс-информ 2010; 272с.