

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ коррекции нейропсихологических нарушений в восстановительный период после инсульта

Л. А. Дзяк,
Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, г. Днепр

Кратко- и долгосрочные последствия инсульта в виде двигательных, сенсорных, когнитивных, поведенческих, эмоциональных параметров влияют на все сферы жизнедеятельности больного, его повседневное межличностное, социальное и профессиональное функционирование, существенно снижая показатели качества жизни, связанного со здоровьем. Также инсульт отрицательно сказывается на семье, обществе и экономике в целом. Однако, несмотря на перечисленные факты, глобальное бремя инсульта, вероятно, недооценивается, поскольку зачастую не диагностируются и не учитываются «немые» инсульты, транзиторные ишемические атаки (ТИА), когнитивные нарушения, связанные с перенесенным инсультом [2].

Нейропсихологические нарушения играют особую роль в структуре кратко- и долговременных последствий инсульта и характеризуются когнитивной дисфункцией различного характера и степени тяжести вплоть до деменции, развитием депрессии, тревоги, расстройств настроения, постинсультной эпилепсии и других психопатологических феноменов. После тяжелого инсульта эти расстройства встречаются особенно часто [3]. Так, по данным литературы, когнитивные нарушения обнаруживаются у 78,4 % лиц, перенесших инсульт, и вносят отрицательный вклад в кратко- и долгосрочные исходы, включая проблемы с памятью, вниманием, поведением, обучением и другими когнитивными модальностями [4, 5]. Однако зачастую симптомы снижения познавательной способности и депрессии остаются без внимания у выживших после инсульта пациентов, что приводит к повышению показателей инвалидности и смертности. Поэтому постинсультные нейропсихологические расстройства являются серьезной проблемой общественного здравоохранения, и их профилактика играет решающую роль.

Постинсультные когнитивные нарушения

Постинсультная деменция — любой тип деменции, развивающийся после инсульта, независимо от того, будь то сосудистый, дегенеративный или смешанный процесс [6, 7]. В настоящее время постинсультная деменция рассматривается в рамках концепции сосудистых когнитивных нарушений и является разновидностью сосудистой деменции — снижения когнитивных функций в результате ишемического, гипоперфузионного или геморрагического поражения головного мозга на фоне цереброваскулярной или кардиоваскулярной патологии.

На сегодняшний день значение инсульта в развитии деменции не вызывает сомнений, однако остается много вопросов, которые касаются закономерностей и условий возникновения когнитивного дефицита. Следовательно, это сложный, полиэтиологический патологический процесс, возникающий вследствие поражения крупных и мелких церебральных артерий, несосудистых и нейродегенеративных процессов. Развитие деменции после инсульта зависит от нескольких факторов, включая локализацию и объем инсульта, степень повреждения нейронов, наличия ранее существовавших когнитивных нарушений или другого церебрального заболевания [7].

Эпидемиологические данные

Данные о распространенности постинсультной деменции гетерогенны. Это связано с определенными сложностями из-за имеющихся различий в критериях диагностики деменции, методологических аспектах исследований и продолжительности наблюдения за больными, а также с тем, что доступные скрининговые инструменты для верификации когнитивных функций неспецифичны для оценки постинсультной деменции. Известно, что частота возникновения постинсультной деменции нелинейна и зависит от времени, прошедшего с момента инсульта, с наиболее высокими показателями заболеваемости в течение первых шести месяцев [8]. По данным M. Altieri et al., постинсультная деменция развивалась у 21,5 % пациентов на протяжении 4-летнего наблюдения после сосудистой катастрофы [9].

Согласно исследованию Rochester, относительный риск развития деменции после инсульта составляет 8,8 на протяжении одного года, с постепенным снижением показателей до 4,2 через три года, 3,5 — через пять лет, 2,5 — через 10 лет и 2,0 — через 25 лет соответственно [10]. Распространенность постинсультной деменции варьирует от 6 до 32 % [11]. Чаще постинсультная деменция возникает у женщин, с возрастанием частоты встречаемости в более старших возрастных группах. Однако в литературе подчеркивается, что в настоящее время окончательных суждений о превалировании сосудистой деменции у мужчин или женщин предоставить нельзя. У лиц, перенесших инсульт, сосудистая деменция встречается в девять раз чаще, а уровень деменции после повторного эпизода составляет около 30–40 % [12, 13].

Факторы риска

По данным систематического обзора исследований 2000–2017 гг., наиболее значимыми факторами риска постинсультных когнитивных нарушений и деменции являются фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, гипертония, сахарный диабет и предшествующая ТИА [14]. Принадлежность к неевропейской расе, мужской пол, старший возраст и низкий уровень образования — демографические факторы, ассоциированные с высоким риском данной патологии [15]. Нейровизуализационными предикторами постинсультной деменции являются наличие церебральной атрофии и изменений белого вещества. По некоторым сведениям, локальная атрофия гиппокампа, вероятно, является нейровизуализационным признаком не только болезни Альцгеймера (БА), но и постинсультной деменции, однако, данные требуют дальнейшего изучения [16].

Патогенез и диагностика

Продемонстрирована связь между наличием когнитивной дисфункции перед инсультом и степенью постинсультного познавательного дефицита [17]. При наличии предшествующей деменции инсульт еще больше ухудшает когнитивные нарушения. Это называется преинсультной деменцией с возможным наличием параллельно развивающейся нейродегенеративной патологии как причины деменции. С другой стороны, инсульт может быть триггером быстрого когнитивного снижения, провоцируя появление вторичной нейродегенерации в дополнение к имевшемуся до него первичному процессу (источник). По данным литературы, сочетание нейродегенеративных и сосудистых изменений отмечается у 30–40 % пациентов с деменцией, что особенно актуально после перенесенного инсульта [18]. В отличие от БА, при которой в первую очередь страдает память, при сосудистой деменции поражены другие когнитивные домены, что важно при определении диагностических критериев и подборе нейропсихологических тестов для оценки пациента.

В настоящее время большинство случаев постинсультной деменции рассматриваются в рамках концепции сосудистых когнитивных нарушений, включающей полный спектр когнитивных расстройств, различных по степени тяжести, таких как:

- синдром умеренных когнитивных нарушений сосудистого генеза — возможный, вероятный и нестабильный;
- преддеменция и, собственно, синдром деменции — возможный и вероятный, удовлетворяющий критериям диагностического и статистического руководства психических расстройств 5-го пересмотра (DSM-5) [19].

Деменция после инсульта подходит под определение тяжелого сосудистого когнитивного расстройства. Также, согласно DSM Американской психиатрической ассоциации (APA), установление окончательного диагноза постинсультной деменции, независимо от предполагаемой причины, должно быть отложено как минимум до шести месяцев после перенесенного инсульта [21].

Критерии диагноза постинсультной деменции Национального института неврологических расстройств и Международной ассоциации по инсульту (NINDS-AIREN):

1. Наличие деменции.
2. Наличие цереброваскулярного заболевания.

3. Наличие взаимосвязи между этими двумя расстройствами:

- развитие деменции в течение трех месяцев после инсульта;
- внезапное ухудшение когнитивных функций, ступенчатое прогрессирование когнитивного дефицита.

Патоморфологической основой и маркерами сосудистой деменции являются инфаркты в бассейнах кровоснабжения крупных церебральных артерий, вовлекающих серое вещество гемисфер конечного мозга, инфаркты «водораздельных зон» на границе серого и белого вещества, а также многочисленные лакунарные инфаркты базальных ганглиев и белого вещества преимущественно лобной доли и патологические изменения глубокого белого вещества. Известно, что дисфункция сосудистой системы и механизмов, регулирующих мозговой кровоток, особенно в глубоком белом веществе, — важные компоненты патофизиологических процессов, лежащих в основе сосудистых когнитивных нарушений в целом.

Когнитивные области мозга, участвующие в развитии деменции после инсульта, могут также варьировать в зависимости от типа инсульта, объема и локализации поражения, а также степени тяжести нарушения мозгового кровообращения. Учитывая, что ишемические инсульты имеют более высокую частоту встречаемости и характеризуются лучшей выживаемостью больных, чем геморрагические, то и приводят к когнитивной дисфункции чаще. С точки зрения локализации, критическое значение для формирования когнитивных постинсультных нарушений имеет поражение доминантного полушария, которое захватывает префронтально-подкорковую область, опосредующую реализацию исполнительных функций, включающих скорость обработки информации, время реакции, внимание, планирование и оперативную рабочую память [22]. Даже обширный инфаркт корково-подкорковой локализации, если он расположен в области, которая функционально значима для когниции, может быть причиной резко развившегося когнитивного дефицита.

Также стратегически важными для познания зонами мозга являются угловая извилина, медиальные отделы лобной и медиобазальные отделы височной доли, поражение которых может быть связано с патологией крупных сосудов. Двусторонние гиппокампальные или таламические инфаркты, односторонние инфаркты таламуса — других стратегически важных «когнитивных» областей — могут приводить к развитию деменции. Когнитивное снижение отмечается и при вовлечении в патологический процесс структур, являющихся компонентами круга Пейпетца или петли Йокковлева [23].

Несмотря на вышеперечисленные факты, окончательные механизмы развития постинсультной деменции остаются не до конца понятными. Патологические субстраты, связанные с данной патологией, и морфологические находки дают противоречивую информацию по совпадению субстрата деменции при цереброваскулярных заболеваниях и БА. Когнитивная дисфункция достигается благодаря реализации различных патологических механизмов, включая измененный кровоток и гипоксию, хроническое воспаление, поражение аксонов и корковую атрофию [24]. Некоторые исследования предоставляют патологическое подтверждение наличия субстрата (класматодедроза), который способствует развитию

деменции у выживших после инсульта. Сообщается, что класматодевроз (морфологический признак необратимо поврежденных астроцитов) связан с гиперинтенсивностью и изменениями белого вещества, особенно в лобной доле.

Клинико-патологические данные указывают на корреляцию между необратимым повреждением астроцитов и нарушением глиоваскулярных взаимодействий в гематоэнцефалическом барьере белого вещества лобной доли с когнитивными нарушениями у выживших после инсульта [25]. О связи сосудистой деменции и БА свидетельствует увеличение количества сенильных (нейритных) бляшек — одного из основных патологических проявлений БА — по мере обострения атеросклероза. Предполагается, что снижение емкости цереброваскулярного резерва и усиление дегенеративных изменений сосудов у лиц с гипертонической болезнью могут привести к развитию микрокровоизлияний, микроинфарктов и гиперплотных поражений белого вещества. По данным исследования N. Zhang et al. на животных моделях, наличие сахарного диабета стимулирует аномальное фосфорилирование тау-протеина и образование бета-амилоида в мозге [26].

В патогенезе постинсультной деменции большую роль играют воспалительные и иммунологические процессы в ЦНС. Имеются данные, что снижение уровня цитокинов, таких как интерлейкин-6/-8, связано с повреждением серого и белого веществ, что, вероятно, способствует развитию деменции. Возможными биохимическими маркерами постинсультной деменции могут быть фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1/-10, sE-селектин, фактор адгезии эндотелиальных клеток сосудов 1, белки нервных микрофиламентов, α - и γ -синуклеин. Также есть данные о том, что у пациентов с сосудистой деменцией отмечаются повышение уровня соматостатина и снижение нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови на протяжении шести месяцев после инсульта [27].

Постинсультные когнитивные нарушения являются важным прогностическим фактором, который связан с функциональным исходом инсульта любого типа. Более того, раннее постинсультное когнитивное функционирование, оцениваемое при помощи батареи многократных тестов для определения нейропсихологического статуса (RBANS), считается значительным независимым предиктором долгосрочного функционирования после инсульта [28].

Постинсультная депрессия

Помимо когнитивных нарушений, серьезную проблему в когорте больных с инсультом представляет наличие дистимических расстройств и депрессии, которые являются предикторами более низкой долгосрочной выживаемости и повышенной смертности [29]. Деменция и депрессия нередко сопутствуют друг другу после перенесенного инсульта. По данным крупных обзоров литературы, депрессия диагностируется у трети выживших после инсульта с частотой 33 % [30]. В результате систематического обзора и мета-анализа L. Ayerbe et al. с вовлечением 20 тыс. 293 пациентов была выявлена аналогичная объединенная частота встречаемости постинсультной депрессии в 29 %, с более высокими показателями на протяжении первого года [31].

Патофизиологические механизмы возникновения постинсультной депрессии изучены плохо. Ряд данных

свидетельствуют о наличии взаимосвязи когнитивного и функционального дефицита с депрессией после инсульта, что позволяет косвенно предположить, что депрессия может быть психологической реакцией на этот дефицит. Однако есть доказательства, что постинсультная депрессия имеет собственные биологические причины [32]. Так, она наблюдается у лиц с анозогнозией, а также, возможно, связана с болезнью малых сосудов, патологическими изменениями белого вещества и небольшими немными инфарктами подкорковой локализации. Кроме того, депрессия отмечается после ТИА и легкого инсульта без выраженного неврологического дефицита согласно оценке по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHNS) ≤ 5 баллов при выписке [33].

Вероятными биологическими факторами, способствующими развитию депрессии после инсульта, могут быть локализация поражения, генетические детерминанты, нейровоспаление, нейрогенез в ответ на ишемию, нарушения кортико-стриато-паллидо-таламико-кортикальных проекций, изменения нейротрофических факторов, а также в серотонинергических, норадренергических и дофаминергических путях, которые приводят к нарушениям уровней биологических аминов и неротрансмиттеров [34].

По данным четырех крупных систематических обзоров, наиболее значимыми предикторами депрессии после инсульта являются физическая инвалидность, тяжесть инсульта, депрессия и наличие когнитивных нарушений в доинсультный период, а также такие социальные факторы, как отсутствие семьи и социальной поддержки. Однако авторы отмечают необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания факторов риска [35–38].

В диагностике постинсультных когнитивных нарушений и депрессии используют различные нейропсихологические методы, среди которых наиболее популярны краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) [39]. Для определения уровня депрессии наиболее часто применяют шкалу Гамильтона (HDRS). Также для этой цели подходят такие опросники, как общая анкета о состоянии здоровья (GHQ), больничная шкала для оценки тревоги и депрессии (HADS), шкала оценки депрессии у пациентов с афазией (ADRS), опросник депрессии Бека (BDI) и другие редко используемые инструменты, например, Лозаннская шкала оценки эмоций при остром инсульте (LEASS) [40].

Лечение и профилактика

Терапия постинсультных нейропсихологических расстройств является актуальной проблемой и требует постоянного поиска новых терапевтических возможностей, поскольку специализированных рекомендаций по лечению постинсультных когнитивных нарушений не существует. Терапия базируется на общих подходах к ведению пациентов с инсультом и нейропсихологическими расстройствами в целом.

Профилактика первичного и вторичного инсульта имеет первостепенное значение в стратегиях превенции постинсультной деменции. Это касается не только агрессивного контроля модифицируемых факторов риска инсульта при помощи изменения образа жизни, диеты и физических нагрузок, но и применения медикаментозной

терапии: антиагрегантов или антикоагулянтов, гипотензивных и гиполипидемических препаратов. Своевременная диагностика «время — мозг», оптимальное лечение и ранняя реабилитация после инсульта, как физическая, так и когнитивная, остаются важными стратегиями управления данным заболеванием.

Лечение основного заболевания, которое стало причиной сосудистой деменции, улучшение мозгового кровообращения, патогенетическая терапия когнитивных процессов, коррекция метаболических нарушений мозга, а также назначение симптоматических средств при неврологических и когнитивных нарушениях являются важными направлениями в терапии сосудистых когнитивных расстройств. С целью нейропсихологической реабилитации применяют приемы, направленные на восстановление дефектной функции. Большое значение имеет коррекция аффективных и поведенческих нарушений, особенно расстройств настроения, тревоги и депрессии.

Ницерголин — препарат с мультимодальным действием

Среди препаратов с мультимодальным действием, используемых для коррекции постинсультных когнитивных нарушений в ранний восстановительный период инсульта, особый интерес представляет ницерголин. Разработка ницерголина, 8β-(5-бромникотиноилгидроксиметила)-1,6-диметил-10α-метоксиэргололина, полусинтетического алкалоидного производного спорыньи, состоящего из 5-бромникотиновой кислоты, этерифицированного эрголином, началась еще в конце 1960-х гг. Впервые он был одобрен к применению в Италии в 1972 г., а затем в различных европейских странах, Латинской Америке и Японии. В настоящее время ницерголин зарегистрирован в более чем 50 странах мира под торговым названием Sermion® (Pfizer).

Механизмы действия ницерголина разнообразны. По данным крупных исследований, он обладает высокой аффинностью к α1-адренергическим и серотониновым 5-HT1A-рецепторам, умеренной — к α2-адренергическим и 5-HT2-рецепторам и низкой или незначительной — к дофаминовым D2-/D1- и мускариновым M1-/M2-рецепторам, а также усиливает катехоламинергический обмен веществ в некоторых областях мозга [41].

Терапевтические эффекты ницерголина прежде всего связаны с его антагонистической активностью в отношении α1-адренорецепторов, которая вызывает вазодилатацию, уменьшает сосудистое сопротивление и увеличивает кровоток [42]. По данным J. McArthur et al., ницерголин снижает сопротивление сосудов в сонном и вертебробазиллярном бассейнах, что сопровождается снижением системного артериального давления и умеренной гипотензией, модифицирует мозговой кровоток и потребление глюкозы в мозге, ингибирует агрегацию тромбоцитов [43].

Исследования на животных моделях показывают, что длительное применение ницерголина в значительной степени восстанавливает пониженные уровни ацетилхолина в гиппокампе, стриатуме и коре головного мозга [44, 45]. Вероятно, подобный эффект в виде стимуляции холинергической нейротрансмиссии достигается за счет увеличения высвобождения ацетилхолина из холинергических

терминалей, а также избирательного усиления действия ацетилхолинтрансферазы [46].

В дополнение к эффектам ницерголина в отношении уровней нейротрансмиттеров установлено, что он влияет на нейронную сигнальную трансдукцию за счет стимуляции фосфоинозитидного пути и транслокации протеинкиназы C α и β в определенных областях мозга. Препарат оказывает возможное нейротрофическое действие за счет повышения концентрации фактора роста нервов (NGF), особенно в лобных долях мозга, что было подтверждено в эксперименте на животных [47]. Согласно рекомендациям Rolf Ker et al. (2013) по ведению пациентов с острым инсультом (Япония), ницерголин целесообразно использовать в восстановительный период инсульта как препарат, усиливающий микроциркуляцию и церебральный метаболизм [48].

Таким образом, вышеперечисленные эффекты ницерголина, а также его метаболическое, нейропротекторное и антиоксидантное действие могут предотвратить потерю холинергических нейронов и улучшить когнитивное функционирование у лиц с постинсультными когнитивными нарушениями.

Сертралин — антидепрессант с благоприятными эффектами на сердечно-сосудистую систему

Лечение и профилактика постинсультной депрессии оказывают положительное влияние на восстановление неврологического дефицита у данной категории пациентов [49, 50]. Одним из современных препаратов, которые можно рекомендовать для применения в общемедицинской практике, является сертралин — антидепрессант, относящийся к классу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Препарат был разработан компанией Pfizer и зарегистрирован в Украине под торговой маркой Золофт. Сертралин обладает эффективностью, сопоставимой с таковой при лечении трициклическими антидепрессантами, отличается значительно лучшей переносимостью и более высоким профилем безопасности [51]. Сертралин ингибирует обратный захват серотонина (5-НТ) в нейронах ЦНС, превосходя amitриптилин в 100–200 раз, флувоксамин — в девять раз, флуоксетин — в пять раз и кломипрамин — в два раза [52]. В результате концентрация серотонина в синапсах увеличивается, что обеспечивает антидепрессивное и противотревожное действие препарата. Сертралин оказывает незначительное влияние в отношении обратного захвата норадреналина и дофамина, не ингибирует моноаминоксидазу. Его селективность в отношении серотонина и низкая аффинность к адренергическим, холинергическим, ГАМК, дофаминовым, гистаминовым, серотониновым и бензодиазепиновым рецепторам обуславливает более низкую частоту побочных реакций, связанных с антихолинергическими эффектами, такими как сухость во рту, нечеткость зрения, увеличение массы тела, запоры, ортостатическая гипотония, которые нередко имеют место на фоне лечения трициклическими антидепрессантами.

По данным E. Chemerinski et al., у пациентов с постинсультной депрессией, получавших лечение антидепрессантами, наблюдается более высокая вероятность достижения симптоматической ремиссии в отношении моторного дефицита и инвалидности по сравнению с плацебо. В двойном слепом контролируемом плацебо исследовании сертралина

(50 мг/сут) в порівнянні з плацебо довільністю 12 місяців у пацієнтів, отримувалих активну терапію, відзначали покращення в період перших 12 тижнів порівнянні з групой плацебо, в якій мав місце рецидив симптомів [54]. В той же час подвійні сліпі випробування циталопрама і нортриптиліна не продемонстрували регреса когнітивного дефіциту навіть при наявності позитивної динаміки в відношенні постінсультної депресії [55, 56].

Слід відзначити, що сертралін є одним з найбільш краще вивчених антидепресантів у осіб похилого віку з супутніми ішемічною хворобою серця та іншими серцево-судинними патологіями, що має важливе значення в терапії хворих старшого віку. Також є дані про сприятливий вплив сертраліну на пацієнтів з депресією на серцево-судинну систему внаслідок зниження тону симпатическої нервової системи, покращення функції ендотелію, антитромбоцитарного і протизапального дії [57].

Сертралін в таблетованій формі необхідно приймати один раз на день (вранці або ввечері) незалежно від прийому їжі. При депресії і обсессивно-компульсивному розладі лікування сертралином слід починати з дози 50 мг/сут. У пацієнтів, які не відповідають на дозу 50 мг, ефект може бути досягнутий при її підвищенні. Коррекцію дози проводять з «шагом» в 50 мг з інтервалами довільністю не менше однієї тижня до досягнення максимальної дози 200 мг/сут. Коррекція дози можлива не частіше одного разу на тижень.

Висновки

Таким чином, лікування ніцерголіном (Сермион) і сертралином (Золот) в терапевтичних дозах є перспективним для корекції нейропсихологічного

дефіциту у хворих після інсульту і покращення показників якості життя, пов'язаного зі здоров'ям.

Література

1. Емельян А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнітивні порушення: керівництво для лікарів. Москва, 2019. 416 с.
2. Kalaria R.N. et al. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016. Vol. 1862. P. 915–925.
3. Damulin I.V. Post-stroke disorders: pathogenetic, clinical, and therapeutic aspects. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics)*, 2012.
4. Hu G.-C., Chen Y.-M. Post-stroke Dementia: Epidemiology, Mechanisms and Management. *International Journal of Gerontology*. 2017. Vol. 11, № 4. P. 210–214. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2017.07.004>
5. Milija D. Mijajlović et al. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Medicine*. 2017. Vol. 15. P. 11. DOI: 10.1186/s12916-017-0779-7.
6. Shakhparonova N.V., Kadykov A.S., Telenkov A.A. Prevention And Therapy Of Cognitive Disturbances Of Vascular Genesis. *Medical Advice (Медицинский Совет)*. 2017. Vol. 11. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-198-201C.
7. Munsch F., Sagnier S., Asselineau J., Bigourdan A. et al. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke*. 2016. Vol. 47. P. 66–73. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011242.
8. Klimkowicz A., Dziedzic T., Slowik A. et al. Incidence of pre- and poststroke dementia: cracow stroke registry. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002. Vol. 14. P. 137–140.
9. Di Piero V., Pasquini M. et al. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology*. 2004. Vol. 62. P. 2193–2197.
10. Lees R., Fearon P., Harrison J.K., Broomfield N.M., Quinn T.J. Cognitive and mood assessment in stroke research: focused review of contemporary studies. *Stroke*. 2012. Vol. 43. P. 1678–1680.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Стаття публікується при підтримці компанії «Пфайзер».

①

Додаткова інформація

Золот® (сертралін) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг; по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери в картонній упаковці

Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Показання для застосування. Великі депресивні епізоди, запобігання рецидиву великих депресивних епізодів, панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії, обсессивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей 6–17 років, соціальний тривожний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР).
Спосіб застосування та дози. Сертралін приймати 1 раз на добу (вранці або ввечері). Таблетки сертраліну можна приймати незалежно від вживання їжі. Лікування депресії та ОКР слід розпочинати з дози 50 мг/добу; панічних розладів, ПТСР та соціального тривожного розладу – з 25 мг/добу, через 1 тижень підвищуючи до 50 мг 1 раз на добу. Підлітки віком 13–17 років з ОКР: початкова доза становить 50 мг 1 раз на добу. Діти віком 6–12 років: початкова доза становить 25 мг раз на добу. Через 1 тижень дозу можна збільшити до 50 мг 1 раз на добу. Більш детально – див. інструкцію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Протипоказане одночасне застосування сертраліну разом з інгібіторами моноаміноксидаз (МАО) незворотної

дії у зв'язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому з проявами таких симптомів, як збудження, тремор та гіпертермія. Розпочинати терапію сертралином не можна щонайменше протягом 14 днів після припинення курсу лікування інгібітором МАО незворотної дії. Застосування сертраліну слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії інгібітором МАО незворотної дії. Протипоказане одночасне застосування сертраліну та пімозиду. **Побічна дія.** Найчастішими проявами побічної дії були: фарингіт, зниження апетиту, посилення апетиту, безсоння, депресія, деперсоналізація, нічні жахи, відчуття тривожності, збудження, нервозність, зниження лібідо, бруксизм, запаморочення, сонливість, головний біль, парестезії, тремор, гіпертонус, дисгевзія, порушення уваги, порушення зору, дзвін у вухах, відчуття серцебиття, припливи, позіхання, діарея, нудота, сухість у роті, біль у животі, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, висипання, гіпергідроз, порушення еякуляції, підвищена втомлюваність (більш детально – див. інструкцію).

Особливості застосування. Одночасне застосування сертраліну та інших засобів, що посилюють ефект серотонінергічної нейротрансмісії, таких як амфетаміни, триптофан, фенфлурамін, 5-HT-агоністи чи рослинні препарати, препарати звіробію (*Hypericum perforatum*), слід проводити з обережністю, і такої комбінованої терапії слід (у разі можливості) уникати. Повідомлялося про розвиток синдромів, що можуть

бути небезпечними для життя, таких як серотоніновий синдром чи злоякісний нейролептичний синдром (більш детально – див. інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Протипоказане застосування сертраліну разом з інгібіторами МАО незворотної дії, селективними МАО інгібіторами зворотної дії, неселективними інгібіторами МАО зворотної дії, пімозидом. Не рекомендується одночасне застосування з засобами, які пригнічують ЦНС, алкоголем, іншими серотонінергічними лікарськими засобами (більш детально – див. інструкцію). **Фармакологічні властивості.** Сертралін є потужним та специфічним інгібітором нейронального захоплення серотоніну (5-HT) *in vitro*, яке в організмі тварин призводить до потенціювання ефектів 5-HT. Умови відпуску: За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією із застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Ресстраційне посвідчення № UA/7475/01/01 від 13.12.2017, зі змінами від 22.02.2019.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12 Тел. (044) 391-60-50

①



СЕРМІОН®
ОРИГІНАЛЬНИЙ НІЦЕРГОЛІН

Зберігає ясність розуму

- ◆ **СЕРМІОН®** ефективний при монотерапії когнітивних порушень¹
- ◆ **СЕРМІОН®** достовірно поліпшує пам'ять та увагу²
- ◆ **СЕРМІОН®** сповільнює прогресування деменції³
- ◆ **СЕРМІОН®** – це понад 40 років клінічного досвіду¹

1. B. Winblad, M. Fioravanti, T. Dolezal, et al. Therapeutic Use of Nicergoline. Clin Drug Invest, 2008; 28 (9): 533-552. 2. A. Bes, J.-M. Orgogozo, M. Poncet, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. // European Journal of Neurology. – 1999(6). – P. 313-322. 3. G. Nappi, G. Bono, P. Merlo, et al. Long-Term Nicergoline Treatment of Mild to Moderate Senile dementia. Results of a Multicentre, Double-Blind, Placebo Controlled Study. // Clin Drug Invest 1997 – 13 (6) P. 308-317.

СЕРМІОН® (ніцерголін) таблетки, вкриті оболонкою по 5 мг, 30 мг, по 30 таблеток у упакуванні; 10 мг по 50 таблеток у упакуванні; по 4 мг ліофілізату у флаконі; по 4 мл розчинника в ампулі. По 2 флакони та по 2 ампули у чарунковій упакуванні; по 2 чарункові упакуванні в картонній коробці. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання для застосування: Серміон® 4 мг, 5 мг, 10 мг: Гострі та хронічні цереброваскулярні порушення метаболізму внаслідок атеросклерозу, тромбозу і емболії церебральних судин, транзиторних порушень церебрального кровообігу (транзиторні ішемічні атаки). Головний біль. Додаткова терапія для лікування артеріальної гіпертензії. Серміон® 30 мг: Постінсультні стани, судинна деменція (мультиінфарктна деменція), дегенеративні стани, пов'язані з деменцією (сенільна та пресенільна деменція, типу Альцгеймера, деменція при хворобі Паркінсона). **Спосіб застосування та дози:** Серміон® 5 мг, 10 мг: рекомендована доза препарату 5–10 мг 3 рази на день через однакові проміжки часу. Серміон® 30 мг: рекомендована добова доза — 1 таблетка 1 або 2 рази на добу (30–60 мг). Зазвичай добова доза для дорослих становить 30 мг. Тимчасово її можна збільшити до 60 мг. Внутрішньом'язові ін'єкції: 2–4 мг (2–4 мл) двічі на добу (використовується розчинник, що додається). Повільна внутрішньовенна інфузія: 4–8 мг, розчинених у 100 мл фізіологічного розчину або розчину глюкози. У деяких випадках доцільно розпочинати лікування із введення препарату парентерально, а потім перейти на тривалий пероральний прийом. Ефект лікування проявляється поступово. Оскільки зазвичай терапія здійснюється впродовж тривалого часу, щонайменше через кожні 6 місяців лікар має оцінювати доцільність продовження лікування. Пацієнтам літнього віку корекцію дози препарату проводити не потрібно. Для пацієнтів із порушенням функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові > 2 мг/мл) рекомендовано зменшити дозу. **Протипоказання:** підвищена чутливість до ніцерголіну, до алкалоїдів ріжків або до будь-якого іншого компонента препарату. Нещодавно перенесений інфаркт міокарда, гостра кровотеча, ортостатична гіпотензія, тяжка брадикардія. **Побічні ефекти.** Часто: відчуття дискомфорту в животі. Нечасто: тривожне збудження, сплутаність свідомості, безсоння, сонливість, запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія, гіперемія, діарея, нудота, запор, свербіж, підвищена концентрація сечової кислоти в крові. Більш детально-див. повну інструкцію. **Особливості застосування:** дослідження з однократним або багаторазовим застосуванням ніцерголіну виявили, що ніцерголін може знижувати систолічний артеріальний тиск та, значно меншою мірою, діастолічний артеріальний тиск у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском і пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском. Препарат необхідно з обережністю застосовувати у хворих зі стенокардією навантаження та вираженим атеросклерозом. Пацієнтам, які приймають ніцерголін, слід з обережністю застосовувати симпатоміметики (агоністи альфа- та бета-рецепторів). Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з гіперурикемією або подагрою в анамнезі та/або під час супутнього лікування препаратами, що можуть впливати на метаболізм та екскрецію сечової кислоти. Виникнення фіброзу (наприклад, фіброзу легень, серця, серцевих клапанів та ретроперитонеального фіброзу) асоціювалося з використанням деяких алкалоїдів ріжків, яким притаманна агоністична активність до 5-HT₂ β-рецепторів серотоніну. Під час вагітності ніцерголін слід застосовувати лише в тих випадках, коли потенційна користь для пацієнтки переважає потенційні ризики для плода. Невідомо, чи проникає ніцерголін у грудне молоко, тому Серміон® не слід застосовувати жінкам, які годують грудьми. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** слід застосовувати з обережністю разом із гіпотензивними засобами, симпатоміметиками (альфа- та бета-), лікарськими засобами, які метаболізуються ізoferментом CYP2D6, антиагрегантами та антикоагулянтами (наприклад, ацетилсаліциловою кислотою), лікарськими засобами, які впливають на метаболізм сечової кислоти. Більш детально-див. повну інструкцію. **Фармакологічні властивості:** ніцерголін є похідним ерголіну з альфа-1-адренергічно блокуючою активністю, у разі його парентерального застосування. Після перорального застосування ніцерголін піддається швидкому і значному метаболізму з утворенням ряду метаболітів, за рахунок яких також спостерігається активність на різних рівнях центральної нервової системи. При пероральному застосуванні Серміон® проявляє численні нейрофармакологічні ефекти: він не тільки підвищує надходження та споживання глюкози в мозку, підсилює біосинтез білка та нуклеїнових кислот, але також впливає на різні нейротрансмітерні системи. **Умови відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення № UA/5183/01/01, затверджено Наказом МОЗУ № 1134 від 17.05.2019; № UA/5183/02/01, затверджено Наказом МОЗУ № 1820 від 16.08.2019 р.; № UA/5183/01/02, № UA/5183/01/03 затверджено Наказом МОЗУ № 1820 від 16.08.2019.



За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50