

Сложный путь между полипрагмазией и
нигилизмом в нейрореаниматологии:

разочарование в медикаментозной
нейропротекции и перспективы
фармакологической **СТИМУЛЯЦИИ** мозга



Царенко С.В., ФГАУ ЛРЦ Минздрава РФ

Disclosure of interests

Лекционный грант компании «Такеда»

+79637501492

s9637501492@yandex.ru

В настоящий момент доказано в многоцентровых исследованиях

- ▶ Пациента с ЧМТ нельзя подвергать воздействию артериальной гипотонии и гипоксии
- ▶ Больного с инсультом лучше лечить в инсультном блоке (реанимации)
- ▶ При ишемическом инсульте (ИИ) показан тромболизис в первые 4,5 часа и (или) эндоваскулярная тромбэкстракция
- ▶ При тяжелом ИИ вследствие окклюзии СМА надо проводить декомпрессивную трепанацию
- ▶ Локальный тромболизис улучшает функциональные исходы у ряда больных с геморрагическим инсультом (ГИ)
- ▶ Нужно охлаждать коматозного пациента до 35-36 град после остановки сердца вследствие ФЖ и ЖТ

Никто не спорит, что при инсульте (многоцентровые исследования и обычай делового оборота)

- ▶ Надо проводить ИВЛ больному в коме
- ▶ Надо предупреждать артериальную гипотонию и гипогликемию (и гипергликемию?)
- ▶ Надо заниматься ранней тромбопрофилактикой путем применения гепаринов
- ▶ Надо лечить септические осложнения
- ▶ Надо кормить (не все согласны, что много и с самого начала)
- ▶ Надо ухаживать: предупреждать пролежни, контрактуры, дезориентацию

Всем ясно, что надо, но не знают как лучше (здравый смысл)

- ▶ Проводить нейропротекцию: спасти нейроны в зоне «полутени» и на отдалении (апоптоз растянут во времени до нескольких суток и даже недель)
- ▶ Восстанавливать утраченные неврологические функции и социально риадаптировать пациента (60% больных с тяжелым инсультом не возвращаются к прежней жизни)

The Handbook of Neuroprotection

Kewal K. Jain MD, FRACS, FFPM

Jain PharmaBiotech, Basel, Switzerland

2 Neuroprotective Agents	25
Classification of Neuroprotective Agents.....	25
Activity-Dependent Neuroprotective Protein.....	25
Adenosine Analogs.....	32
Propentofylline.....	32
Antidepressants.....	33
Antidepressant-Induced Neurogenesis.....	33
Neurogenesis Induced by Electroconvulsive Therapy.....	33
Neuroprotective Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.....	34
Antiepileptic Drugs as Neuroprotectives.....	34
Phenytoin.....	35
Valproic Acid.....	36
Levetiracetam.....	36
Anti-inflammatory Agents.....	37
Aspirin.....	37
Interleukin-1 Antagonists.....	37
COX-2 Inhibitors.....	38
Gold Microparticles as Anti-neuroinflammatory Agents.....	39
Minocycline.....	40
Anti-apoptosis Agents.....	40
Activated Protein C.....	41
Calpain Inhibitors.....	42
Caspase Inhibitors.....	43
DNA-Binding Drugs.....	43
Lithium.....	43
Olesoxime.....	44
Omega-3 Fatty Acids.....	44
Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors.....	45
Prevention of Apoptosis by Binding of proNGF to Sortilin.....	46
Antioxidants/Free Radical Scavengers.....	47
Free Radical Generation.....	47
Natural Defenses Against Oxidative Stress.....	47
Effects of Oxidative Damage.....	48
Measures to Control Oxidative Stress.....	49
Translation of Antioxidant Neuroprotection from Preclinical to Clinical.....	55
Carbon Monoxide and Heme Oxygenase.....	55
Cells Transplants.....	55
Cells Secreting Neuroprotective Substances.....	56
Stem Cells.....	57
Stem Cell Activation for Neuroprotection/Regeneration by Glucocorticoids.....	57
Cytokines.....	57
Erythropoietin.....	57
Granulocyte Colony-Stimulating Factor.....	60

Delta-Opioid Receptor Agonists.....	61
FK960.....	61
Gene Therapy.....	62
Glucagon-Like Peptide.....	63
Glatiramer Acetate.....	63
Glutamate Antagonists.....	64
Neuroprotection by Scavenging Blood Glutamate.....	65
<i>N</i> -Acylethanolamines for Protection Against Glutamatergic Excitotoxicity.....	66
Glutamate Transporters.....	66
Glutamate Transporter-Mediated Neuroprotective Effect of Drugs.....	67
Neuroprotection by Targeting KAI Subunit of Kainate Receptor.....	67
Glycine-Proline-Glutamate Analogs.....	68
Herbal Preparations.....	68
Flavonoid Wogonin.....	68
Ginseng.....	69
Hydrogen Sulfide.....	69
NMDA Receptor Ion Channel Complex.....	70
NMDA Receptor Antagonists.....	71
AMPA Receptor Modulators.....	74
Metabotropic Glutamate Receptor Modulators.....	74
Cannabinoids.....	75
Dexanabinol.....	76
Glutathione.....	77
Heat Shock Proteins.....	77
Hormones.....	78
Estrogen and Neuroprotection.....	78
Insulin.....	80
Ion Channel Modulators.....	81
Calcium Channel Blockers.....	81
Na Channel Blockers.....	82
Neuroprotective Potassium Channel Inhibitors.....	83
Kynurenic Inhibitors.....	83
Leukocyte Adhesion Inhibitors.....	84
Modafinil.....	85
Neural Regeneration Protein.....	85
Neurite Outgrowth-Promoting Prostaglandin Compounds.....	86
Neuroimmunophilins.....	86
Cyclosporin-A.....	87
FK506.....	87
Rapamycin.....	88
Neurotrophic Factors.....	88
Activity-Dependent Neurotrophic Factor.....	89
Bone Morphogenetic Proteins.....	89
Brain-Derived Neurotrophic Factor.....	90
Ciliary Neurotrophic Factor.....	90

Fibroblast Growth Factors.....	91
Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor.....	92
Insulin-Like Growth Factor.....	92
Nerve Growth Factor.....	93
Neurotrophins.....	94
Osteogenic Protein-1.....	94
Pigment Epithelium-Derived Factor.....	95
Transforming Growth Factor- β 1.....	95
Vascular Endothelial Growth Factor.....	95
Neurotrophic Factor-Related Neuroprotective Agents.....	96
Nicotine and Nicotinic Receptor Agonists.....	99
Nitric Oxide-Based Neuroprotection.....	100
Nitric Oxide Synthase Inhibitors.....	101
Nitric Oxide Mimetics.....	101
Nootropics.....	102
Piracetam.....	103
Nutraceuticals and Food Constituents.....	103
Creatine.....	103
Curcumin/Curry.....	104
Glyceryltriacetate.....	106
Green Tea.....	106
Nicotinamide.....	107
Resveratrol.....	107
Osmotic Diuretics.....	108
Mannitol.....	108
Osteoponin.....	109
Oxygen Therapeutics.....	109
Oxygen Carriers.....	110
Hemoglobin-Based Oxygen Carriers.....	110
Perfluorocarbons as Oxygen Carriers.....	111
Hyperbaric Oxygen Therapy.....	112
Peptides.....	112
C3-Derived Peptide for Neuroprotection and Neuroregeneration.....	113
Corticotropin-Releasing Hormone.....	113
Thyrotropin-Releasing Hormone.....	113
Vasoactive Intestinal Peptide.....	114
Pharmacological Preconditioning.....	115
PPARs as Drug Targets for Neuroprotection.....	115
Riluzole.....	116
Role of RNA Interference in Neuroprotection.....	116
Sigma Receptor Agonists as Neuroprotective Agents.....	117
SIRT Group of Proteins.....	117
Statins.....	118
Steroids.....	119
Dehydroepiandrosterone.....	119

HF0220.....	120
Sulforaphane.....	120
Tauroursodeoxycholic Acid.....	121
Tetanus Toxin as a Neuroprotective Agent.....	121
Thrombolytic Agents as Neuroprotective Agents.....	122
Uncoupling Protein 2.....	122
Vaccines as Neuroprotectives.....	123
Vitamins as Neuroprotective Agents.....	123
Vitamin B12.....	123
Nonpharmacological Approaches to Neuroprotection.....	124
Environmental Enrichment.....	124
Mental Training.....	125
Physical Exercise.....	125
Hypothermia.....	125
Hibernation Induced by Hydrogen Sulfide.....	127
Ketogenic Diet.....	128
Nonpharmacological Preconditioning for Neuroprotection.....	128
Transcranial Magnetic Stimulation.....	129
Electrical Fields for Improvement of Cerebral Function in Neurodegeneration.....	130
Neuroprotective Effect of Exercise.....	131
Hibernation and Neuroprotection.....	132
Suspended Animation and Neuroprotection.....	132
References.....	132

Все бесполезно...

- ▶ Полипрагмазия – путь лекарственным осложнениям и непредсказуемым побочным эффектам («Лучший лист назначений – нет тот, к которому нечего добавить, а тот – из которого нечего выбросить»)
- ▶ Ergo: Гемодинамика, оксигенация и борьба с вторичными осложнениями – все, чем можно помочь больному...

Все бесполезно?

- ▶ Да – с точки зрения «доказательной» медицины
- ▶ Нет, еще поборемся – с точки зрения индивидуальной клинической оценки

Предпосылки доказательной медицины

- ▶ Развитие технологий
- ▶ «Поток» информации
- ▶ Защита прав пациентов



Торжество «доказательной» медицины

- ▶ Все, что не доказано – применять нельзя!

Vincent J-L. Evidence-based medicine in the ICU: important advances and limitations. Chest. 2004;126:592-600.

- ▶ 9 из 10 методов лечения, используемых в настоящее время в медицинской практике, не являются доказанными с точки зрения evidence-based medicine
- ▶ 70–80% уже проведенных многоцентровых исследований заканчиваются отсутствием какого-либо практического результата

Ограничения «доказательного» подхода

- ▶ Трудоемкость
- ▶ Дороговизна
- ▶ Проблемы сопоставления результатов, полученных в разных клиниках
- ▶ Проблема сопоставимости состояния больных, обследованных в многоцентровом исследовании и в собственной клинической практике
- ▶ Проблемы проверки эффективности лечения по этическим соображениям

Ограничения при лечении коматозных больных

- ▶ Регрессиентный характер посткоматозного процесса:
часто невозможно разграничить эффект лекарств от спонтанного восстановления
- ▶ Многочисленность различных нейрореанимационных, нейрохирургических и реабилитационных воздействий

Ограничения при лечении коматозных больных

- ▶ Сложившиеся врачебные традиции : проведению РКИ мешает как вера врачей в фармакологические препараты, так и неверие
- ▶ Эффект «плацебо» - видит эффект там, где его нет (прерогатива неврологов)
- ▶ Эффект «ноцебо» - не видит эффекта, даже если он очевиден или приписывает улучшение не фармакологическим, а каким-либо другим факторам (прерогатива реаниматологов)

Клиническая оценка

«Обратная связь» с
больным – анализ
изменений в состоянии
больного при изменении
лечения

- ▶ Знание патофизиологии
- ▶ Разумное использование технологий



Клиническая оценка

- ▶ Ретроспективный анализ полезных и побочных эффектов того или иного препарата
- ▶ Формирование специального банка данных «естественного» хода событий
- ▶ Разработка индивидуальной прогностической модели

Какой выход? Синтез двух подходов!

- ▶ Методы, положительные эффекты которых доказаны в исследованиях I класса, **использовать обязательно**
- ▶ Методы, негативные эффекты которых доказаны в исследованиях I класса, **использовать нельзя**
- ▶ Методы, которые не «прошли» через исследования I класса, но могут быть оценены по клиническим данным, **использовать только на основе клинического мышления**

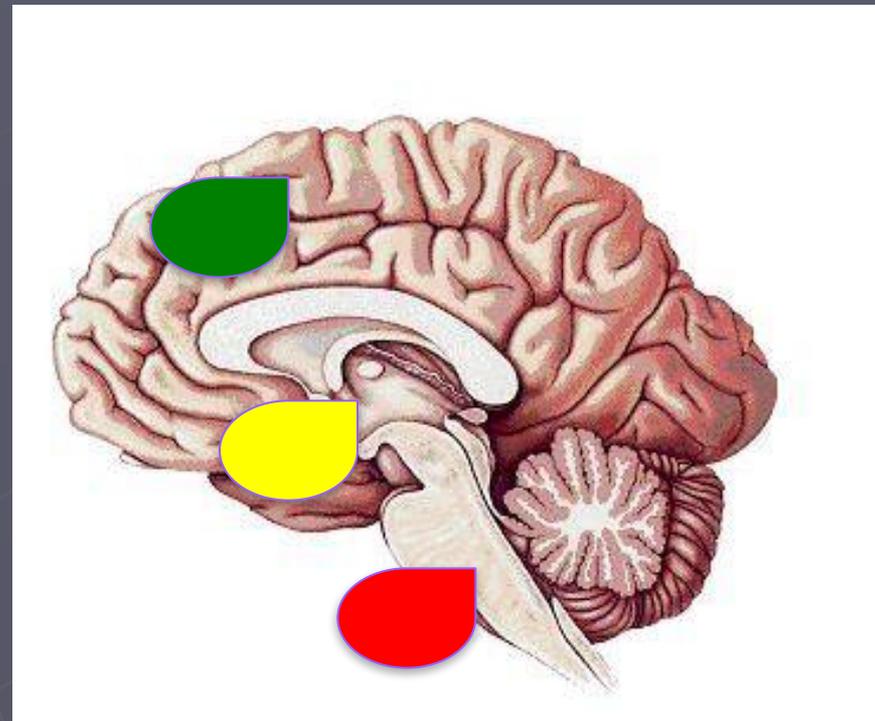
Нарушения нейротрансмиссии – новый взгляд на лечебную тактику

Поиск инструментов «обратной связи» с пациентом –
индивидуальной эффективности лекарств

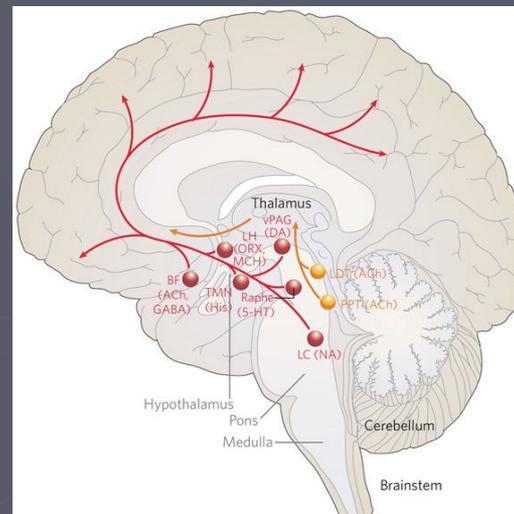
Для этого вспомним патофизиологию и неврологию...

Уровни поражения мозга

- ▶ Стволовой 
- ▶ Подкорковый 
- ▶ Кортикальный 



Этапы патологического процесса



Повреждение

Стол

Подкорковые
структуры

Полушария

ВРЕМЯ

Буря

Истощение

Восстановление

Разберемся в терминологии

- ▶ Вход в кому и выход из нее – несимметричные процессы
- ▶ И тот, и другой имеет стадии
- ▶ Есть два типа входа и выхода из комы: «тихий» и «шумный»

Классификация посткоматозных состояний

(Т.А.Доброхотова и соавт., 1985; О.С.Зайцев, 1993; с изменениями)

Групповая характеристика		Синдром (стадия восстановления)	Основной отличительный признак (симптом восстановления)
I. Синдромы угнетенного сознания, в том числе: посткоматозные бессознательные состояния (1-3), состояния с крайним ограничением контакта (4-5)	1	Вегетативный статус	Открывание глаз
	2	Акинетический мутизм	Фиксация взора, слежение
	3	Акинетический мутизм с эмоциональными реакциями	Дифференцированные эмоциональные реакции
	4	Мутизм с пониманием речи	Понимание речи, выполнение команд
	5	Дезинтеграция речи	Попытки к речи
II. Синдромы реинтеграции сознания	6	Спутанность сознания	Ответы на вопросы при грубой нецеленаправленности поведения, невозможности уточнить степень дезориентировки

Классификация посткоматозных состояний

<p>III. Переходные синдромы между нарушенным и ясным сознанием</p>	7	<p>Корсаковский и грубый дисмнестический синдромы</p>	<p>Относительная упорядоченность поведения, возможность вовлечь в беседу и другие виды психической деятельности при остающейся дезориентировке</p>
<p>IV. Ясное сознание</p>	8	<p>Выраженные когнитивные и эмоционально-волевые расстройства</p>	<p>Правильная ориентировка в окружающем при грубом снижении уровня суждений, памяти, критики, способности к волевым усилиям и адекватным эмоциональным реакциям</p>
	9	<p>Пограничные (в том числе умеренные когнитивные, психопатоподобные, неврозоподобные) нарушения</p>	<p>Когнитивные, эмоционально-личностные и невротические нарушения, возникающие только при необходимости адаптации (в непривычной обстановке, при повышенных требованиях, стрессе)</p>
	10	<p>Преморбидное психическое состояние</p>	<p>Отсутствие новых (по сравнению с преморбидом) психических нарушений</p>

В классификацию «не поместились»

- ▶ Возбуждение
- ▶ Судороги
- ▶ Синдром locked-in (запертого человека)

Все они являются проявлением восстановления мозга!

Тем не менее, мы уже имеем один инструмент оценки эффективности лечения – «скорость и качество восхождения больного по лестнице восстановления»

Ступени организации рефлекторно-двигательной активности

При бессознательных состояниях доступны:

1. прямая оценка рефлексов и движений
2. косвенная оценка вегетативной системы (ЧСС, АД, функция кишечника, состояние кожных покровов).

При выходе из комы (или ее отсутствии) возможна оценка подкорковых и корковых нарушений

Метафора структурной организации двигательной сферы

- 1 Население страны
- 2 Муниципальная власть
- 3 Федеральная власть
- 4 Законодательная власть
- 5 Общественное мнение

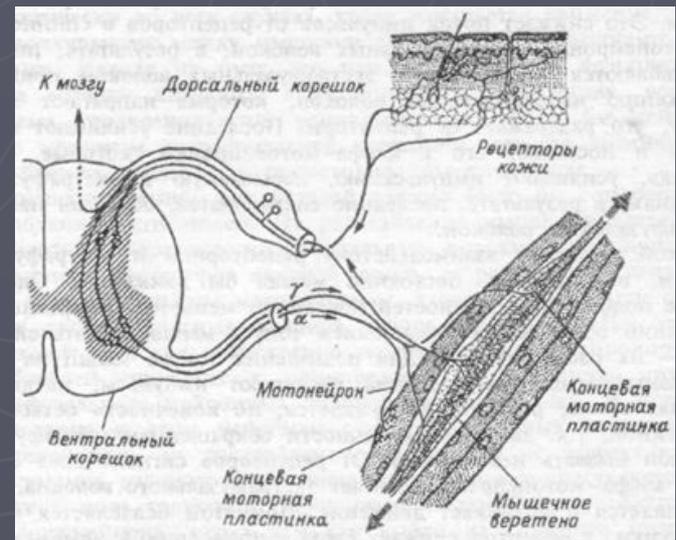
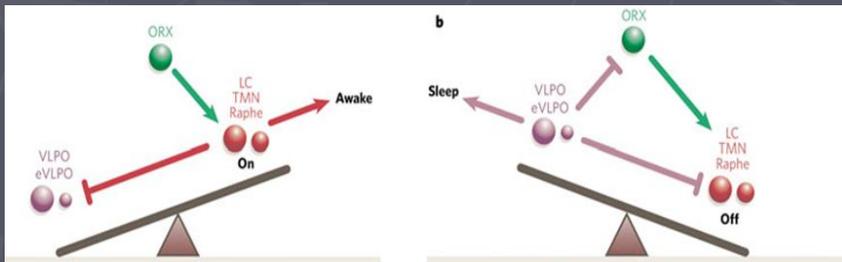
Ступени организации рефлекторно-двигательной активности

1. Нейрональная («население страны»)

α- и γ- мотонейроны (нижние) – оба холинергические

2. Сегментарная («муниципалитет»)

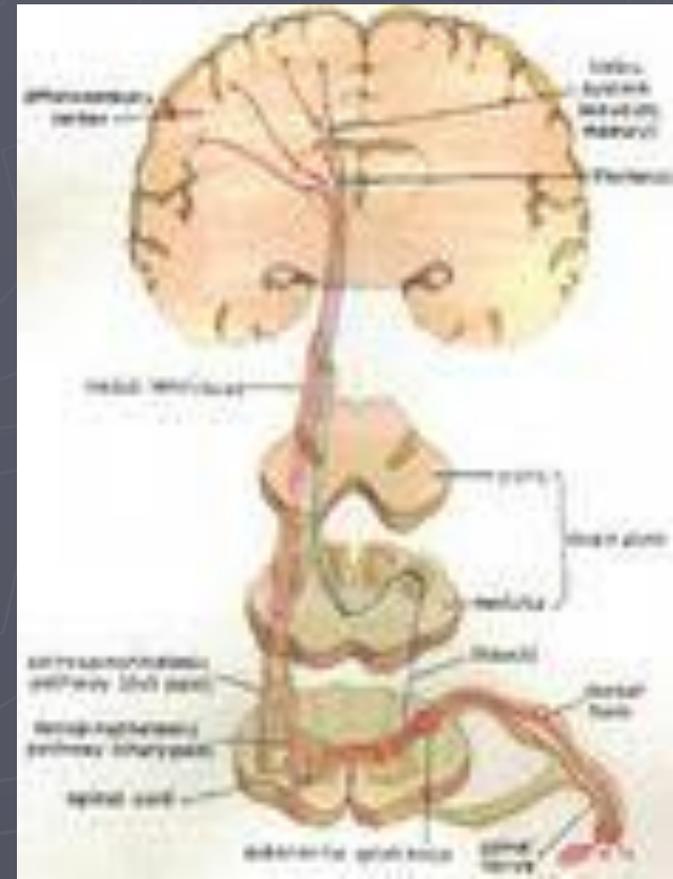
сегмент спинного мозга - вставочные нейроны и гамма-петля изменяют активность α- и γ- мотонейронов



Ступени организации рефлекторно-двигательной активности

3 Надсегментарная -
(«Исполнительная федеральная
власть»)

кортикоспинальный (пирамидный)
путь и экстрапирамидные пути
корковые мотонейроны (верхние)
изменяют активность нижних
мотонейронов



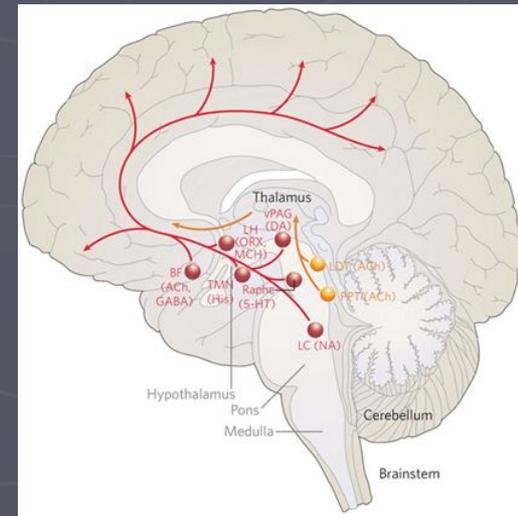
Ступени организации рефлекторно-двигательной активности

4 Подкорково-корковая («законодательная власть»)

Таламус через вставочные мотонейроны коры изменяет активность верхних мотонейронов

5 Подкорково-подкорковая («Общественное мнение»)

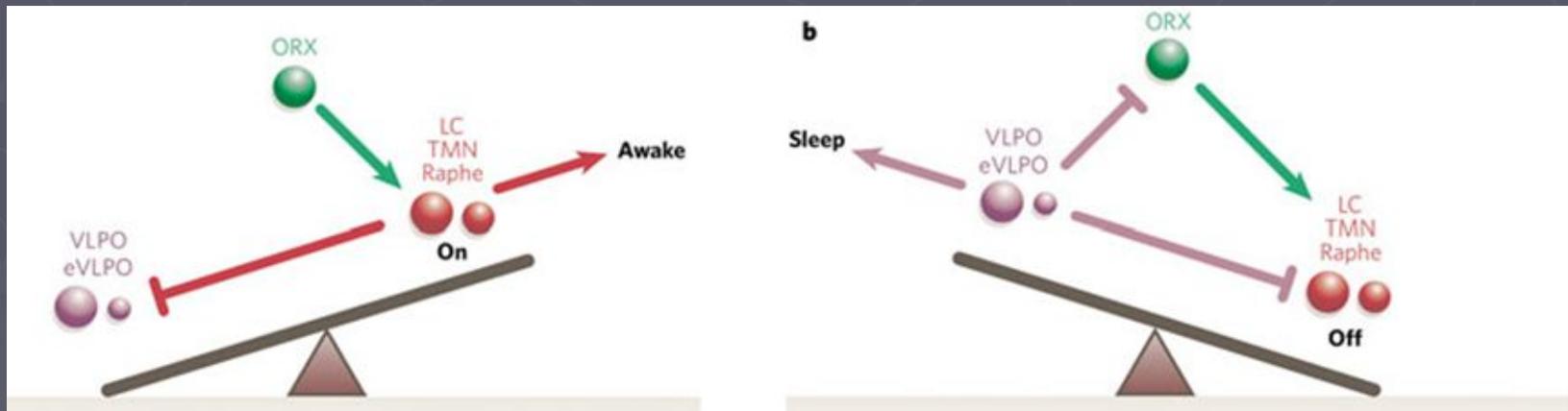
базальные ганглии активизируют или угнетают таламус



Принцип «качелей»

На каждом уровне восстановления мозга следует иметь в виду наличие разных «качелей»:

- ▶ глутамат–ГАМК
- ▶ дофамин-ацетилхолин



Нейрональная ступень (холинергическая недостаточность)

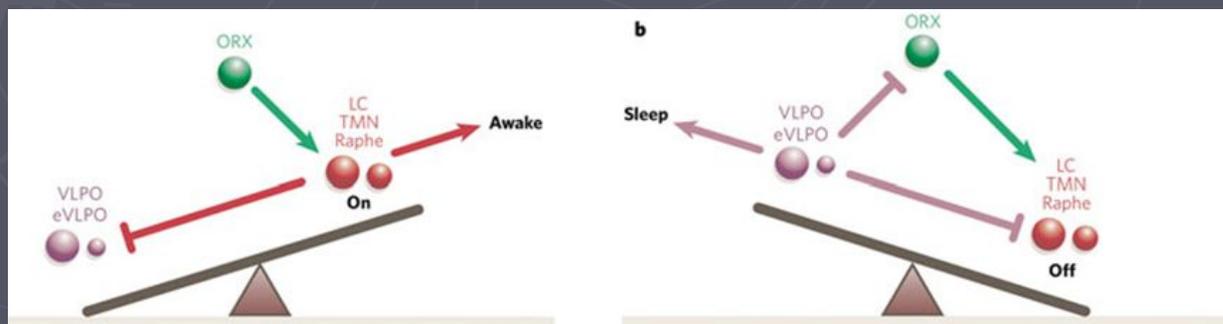
- ▶ Если не функционируют нижние мотонейроны, нет ни тонуса, ни рефлексов, а также - парез кишечника, тахикардия, сухость кожных покровов
- ▶ «Если население не работает, то власть бессильна» 😊

Сегментарная и надсегментарная ступени

- ▶ Глутаминергическая избыточность – повышение и рефлексов, и тонуса (пирамидного)

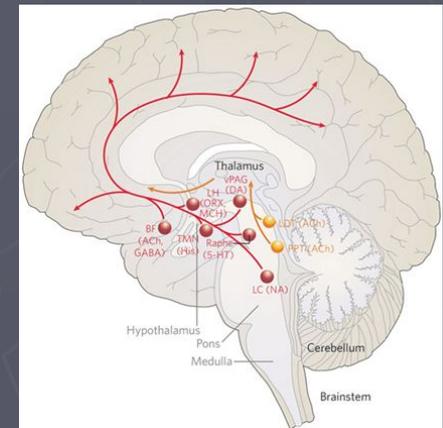
Возможно также развитие децеребрационной или декортикационной ригидности (разгибательных и сгибательных познотонических реакций).

ГАМК – глутамат в реципроктных отношениях («качели»)



Подкорково-корковые взаимодействия

- ▶ **Синдром дофаминергической недостаточности** - картина паркинсонизма: тремор покоя, формирование эмбриональной позы, гиперсаливация, сальность
- ▶ **Синдром дофаминергической избыточности** – бред, психомоторное возбуждение, вегетативные пароксизмы с гипергидрозом, тахикардией, артериальной гипертензией, гипертермией
- ▶ ГАМК – дофамин в реципроктных отношениях («качели»)



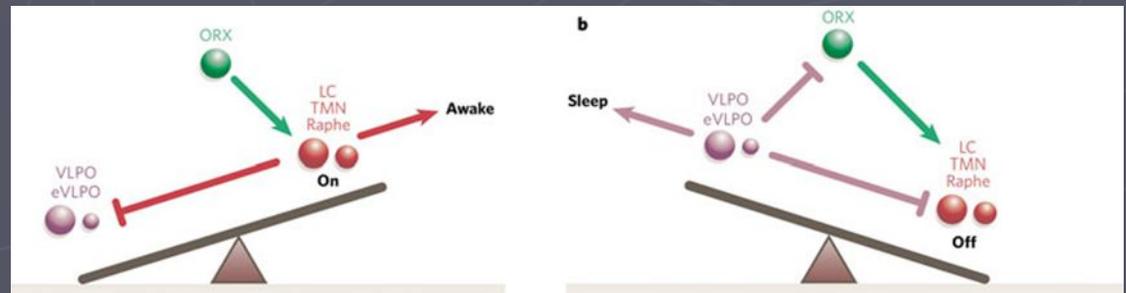
«Инструменты» врача

1 скорость и качество восхождения больного по лестнице
восстановления

2 оптимизация рефлекторно-двигательной сферы
(нейротрансмиссия)

Лечение холинергической недостаточности (1 степень, стволовой уровень, глубокая кома)

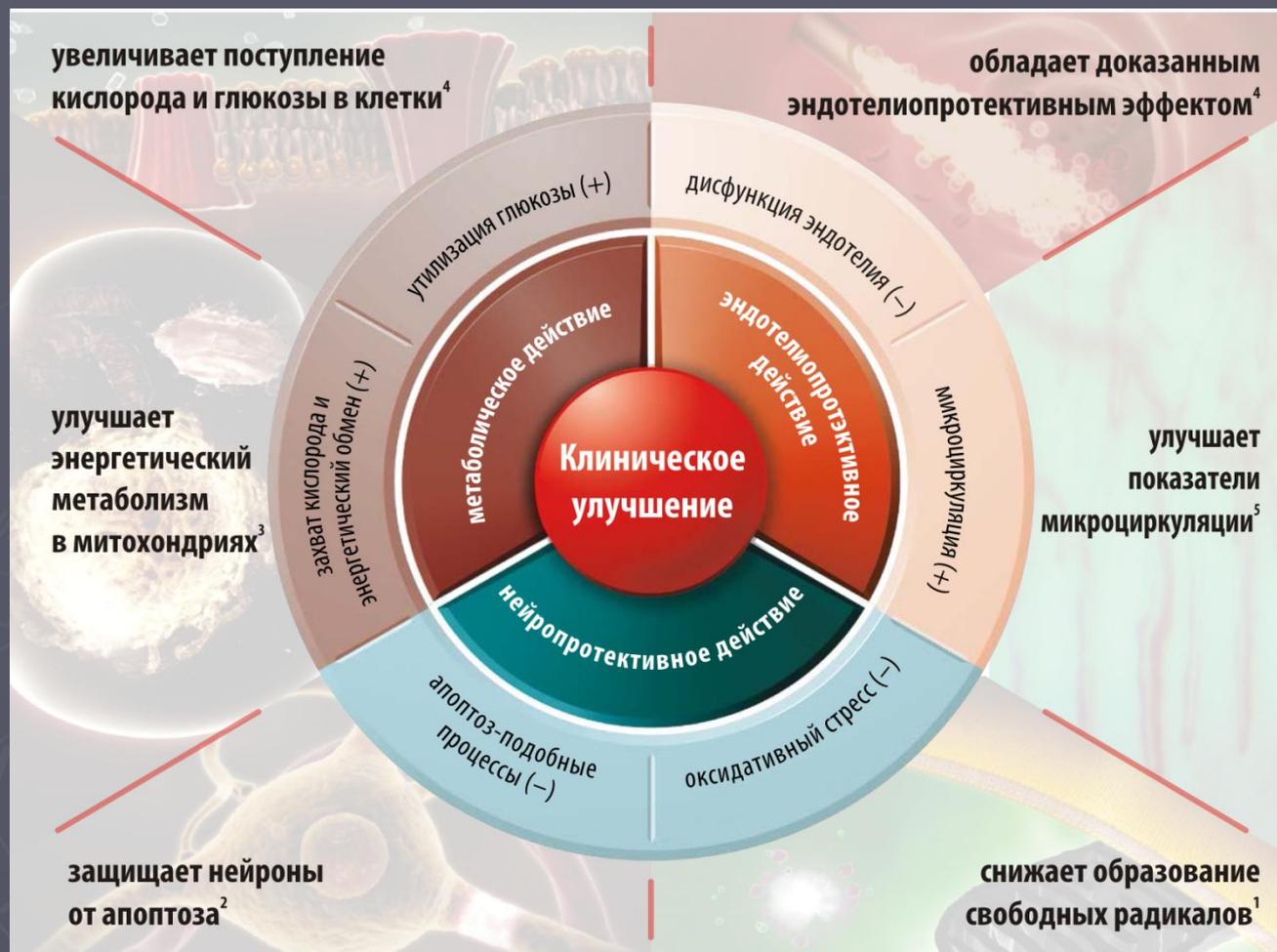
- ▶ Цераксон (цитиколин)
- ▶ Холина альфосцетат
- ▶ Нейромидин (ипидакрин)



Лечение глутаматергической избыточности (2 или 3 степени, подкорковый или корковый уровень, синдромы реинтеграции сознания)

- ▶ Антиглутаматергические препараты: амантадин (ПК-мерц), он же дофаминомиметик
- ▶ Баклофен – периферический миорелаксант (стимулятор ГАМК)
- ▶ ГАМК – содержащие и ГАМК – ергические (ноотропы), полипептиды с поливалентными эффектами - Актовегин

Актовегин – препарат с доказанным мультимодальным механизмом действия



Elmlinger M. W. et al. Neuromolecular Med. 2011; 13 (4): 266–274
Dieckmann A. et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011; 120 (3): 132–138
Machicao F. et al. J Neurol Sci. 2012; 322 (1): 222–227
Fedorovich A. et al. Microvascular Research 2012; 84: 86–93

Лечение дофаминергической недостаточности (4 или 5 степени, подкорковый или корковый уровень)

- ▶ L-допа (наком)
- ▶ Возможно также применение амантадина, поскольку он сочетает антиглутаматный эффект с дофаминомиметическим

Лечение дофаминергической избыточности (4 или 5 степени, подкорковый или корковый уровень)

- ▶ Возможно применение «мягких» дофаминолитиков (напр. атипичных нейролептиков)
- ▶ Особенно эффективно в данной ситуации применение препаратов, воздействующих на другую сторону «качелей» - стимуляторов ГАМК-ергических структур (фенибута)

Наиболее употребляемые лекарственные средства

Стволовой уровень (1 ступень):
**ЦЕРАКСОН, глиатилин,
нейромидин**

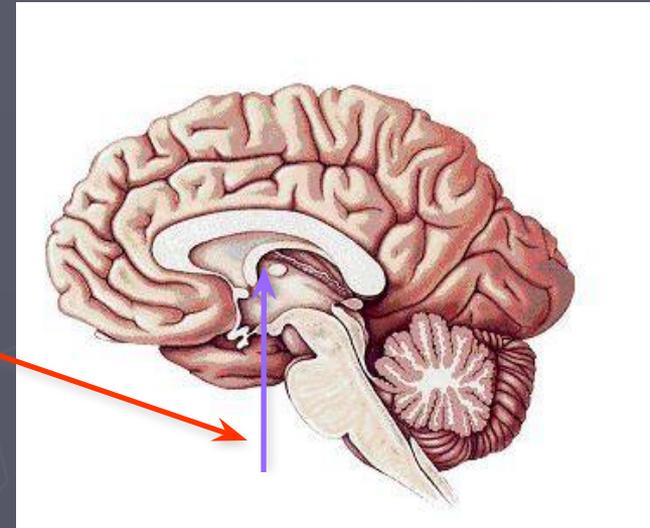
Подкорковый уровень (2 - 5 ступени):

Спастика, гиперрефлексия:
ПК-мерц, баклофен

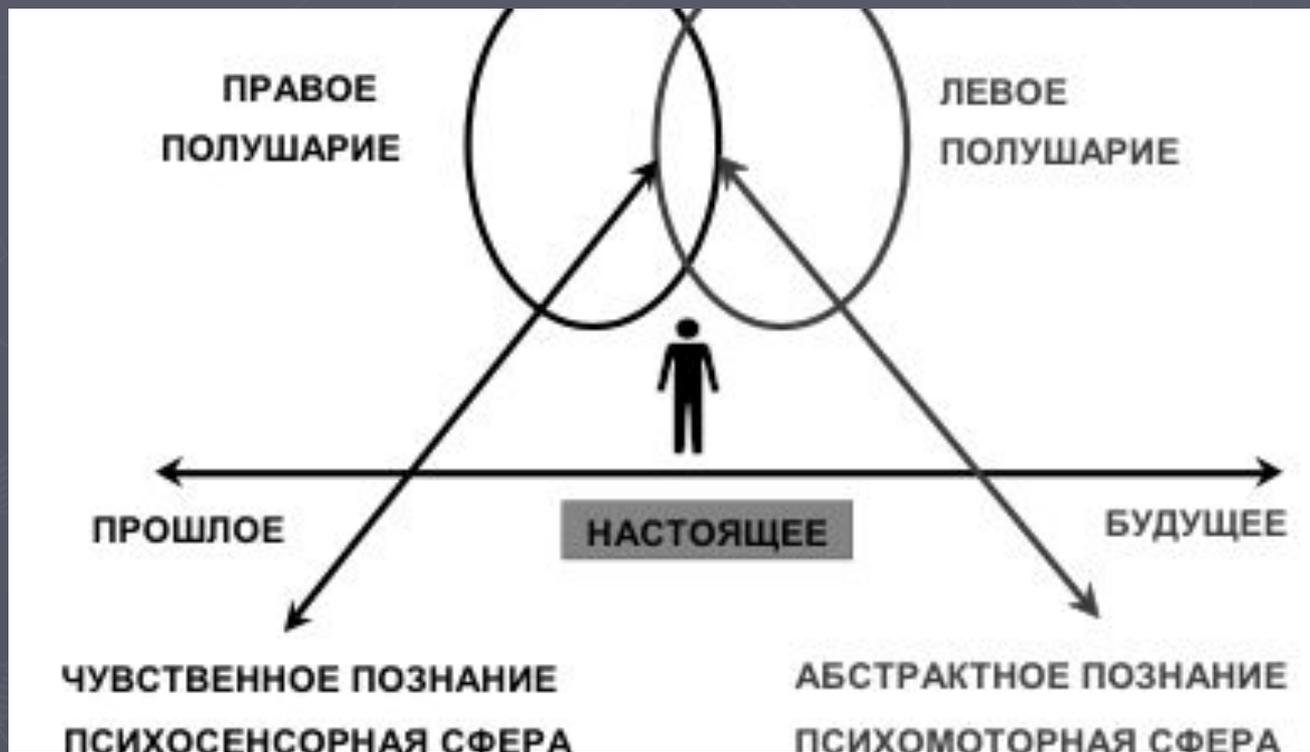
Сухость кожи, низкий тонус, вялая перистальтика – **ЦЕРАКСОН,
глиатилин, нейромидин**

Ноотропы (нарастающие дозы – **пантогам, фенибут**)

Полипептиды (постоянные дозы – **АКТОВЕГИН**)



Но это еще не все!
Больной вышел из комы - начали работать
большие полушария



Нарушения межполушарного взаимодействия

Есть серьезные клинические и экспериментальные данные, позволяющие предполагать, что

основной медиатор правого полушария – ГАМК, а левого полушария – ацетилхолин и дофамин

Наиболее употребляемые лекарственные препараты

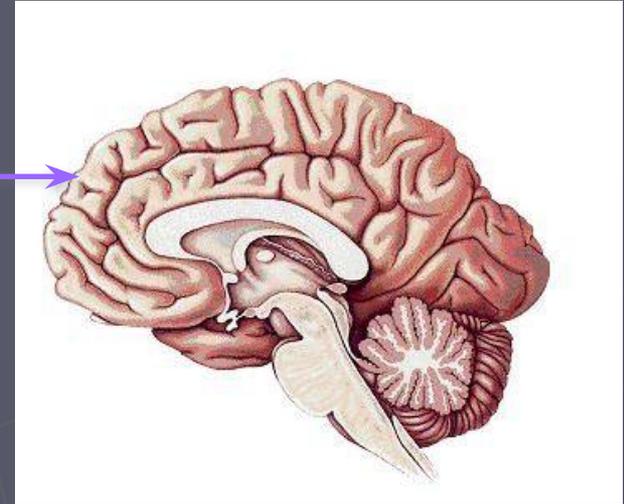
Полушарный уровень

«Лево» (речь)

ЦЕРАКСОН, акатинол, экселон

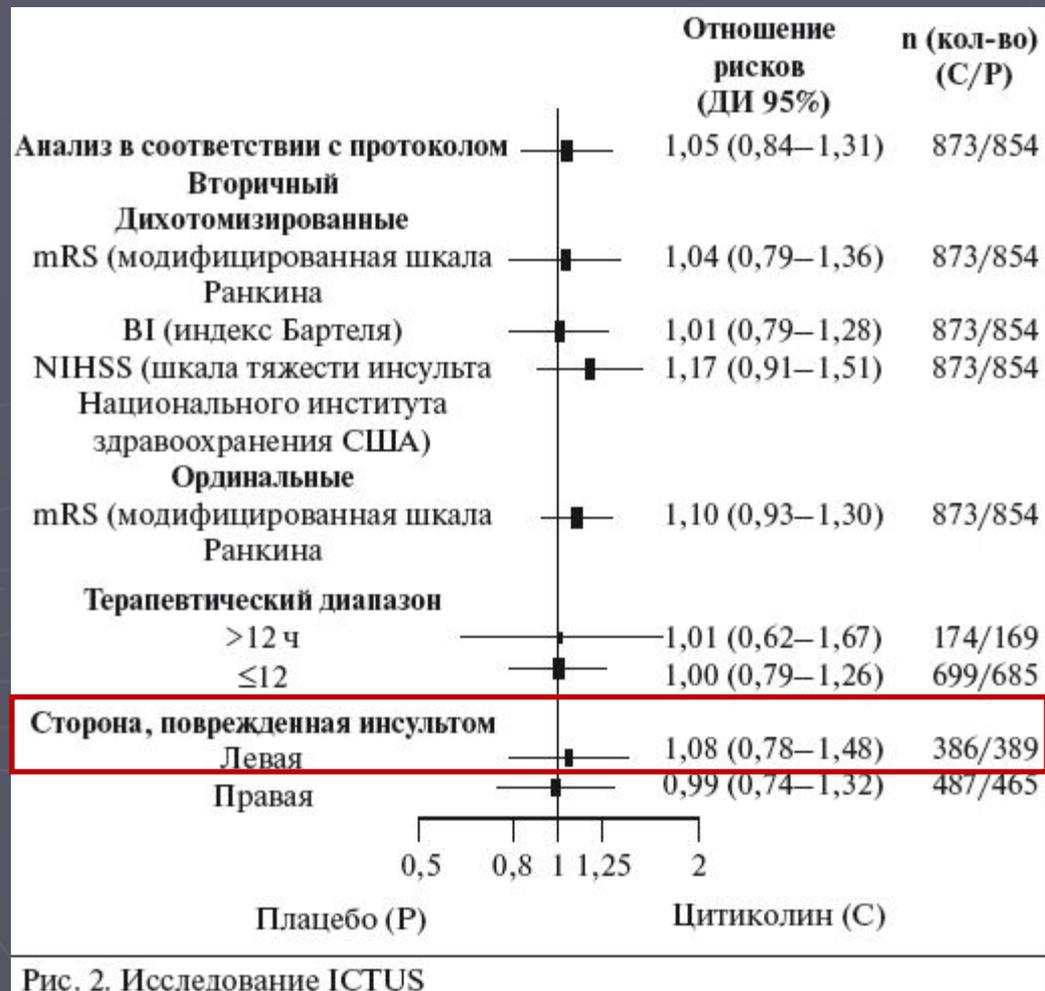
«Право» (психика)

Полипептиды (АКТОВЕГИН), ноотропы (пантогам, фенибут)



Субанализ исследования ICTUS

Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial)



Резюме фармакотерапии выхода из комы (возможный подход)

- ▶ Больной в глубокой коме –цераксон
- ▶ Больной выходит из комы – ПК-мерц и баклофен
- ▶ Больной вышел из комы:

полипептиды, актовегин + ГАМК-содержащие ноотропы
(пантогам, фенибут) («правополушарный»),

цераксон, акатинол («левополушарный»)

А если больной не был в коме (нетяжелые инсульты)?

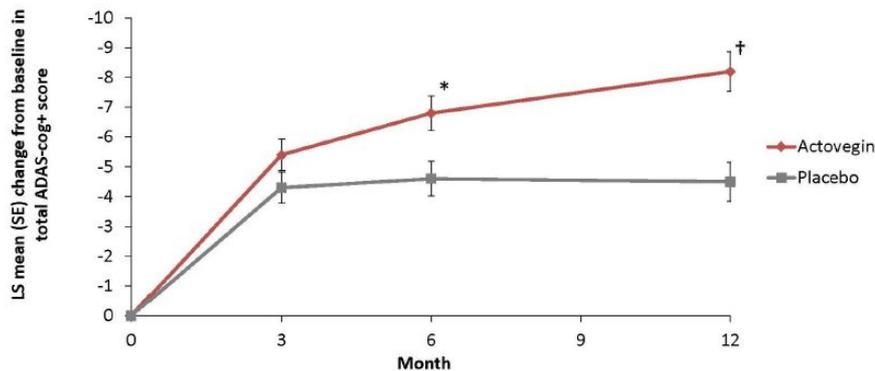
- ▶ Нет и тонуса, ни рефлексов (вялый парез) – холиномиметики (цераксон)
- ▶ Повышены и тонус, и рефлексы – глутаматоблокаторы (амантадин (ПК-мерц) и баклофен)
- ▶ Правополушарная симптоматика – ноотропы и полипептиды (актовегин)
- ▶ Левополушарная симптоматика – цераксон, акатинол

Мы не забыли про «доказательную» медицину?

► Результаты исследования «Артемида»

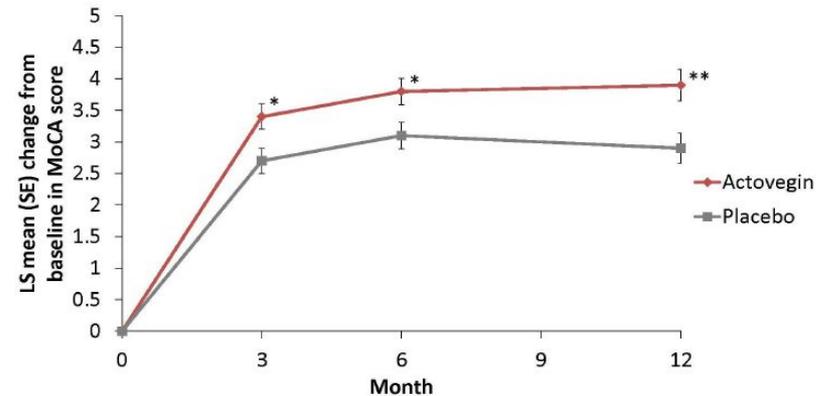
Figure 2. Analysis of effect of Actovegin and placebo in the ITT population over the course of the study: (A) Change in ADAS-Cog+ score from baseline and (B) Change in MoCA score from baseline

A



LS mean tx difference (SE)	-1.1 (0.74)	-2.3 (0.82)	-3.7 (0.93)
95% CI	-2.6, 0.3	-3.9, -0.7	-5.5, -1.9
p value	0.122	0.005	<0.001

B



LS mean tx difference (SE)	0.7 (0.27)	0.7 (0.29)	1.0 (0.34)
95% CI	0.1, 1.2	0.2, 1.3	0.3, 1.7
p value	0.016	0.013	0.003

*p=0.005; †p<0.001; ‡p<0.05 versus placebo. CI: confidence interval; LS: least squares; SE: standard error; tx: treatment.

«Инструменты» врача

1 скорость и качество восхождения больного по лестнице
восстановления

2 оптимизация рефлекторно-двигательной сферы
(нейротрансмиссия)

3 оптимизация полушарных функций и межполушарного
взаимодействия (нейротрансмиссия)

«Неврологические» задачи реаниматолога

Фармакологическое сопровождение

- ▶ Выхода из комы
- ▶ Восстановления когнитивной и двигательной функций
- ▶ Профилактики и лечения нарушений психики



Между нигилизмом и полипрагмазией

- ▶ не только многоцентровые исследования и медицинские стандарты...
- ▶ Но и реабилитация в реанимации на базе индивидуализированной фармакологической поддержки

Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial

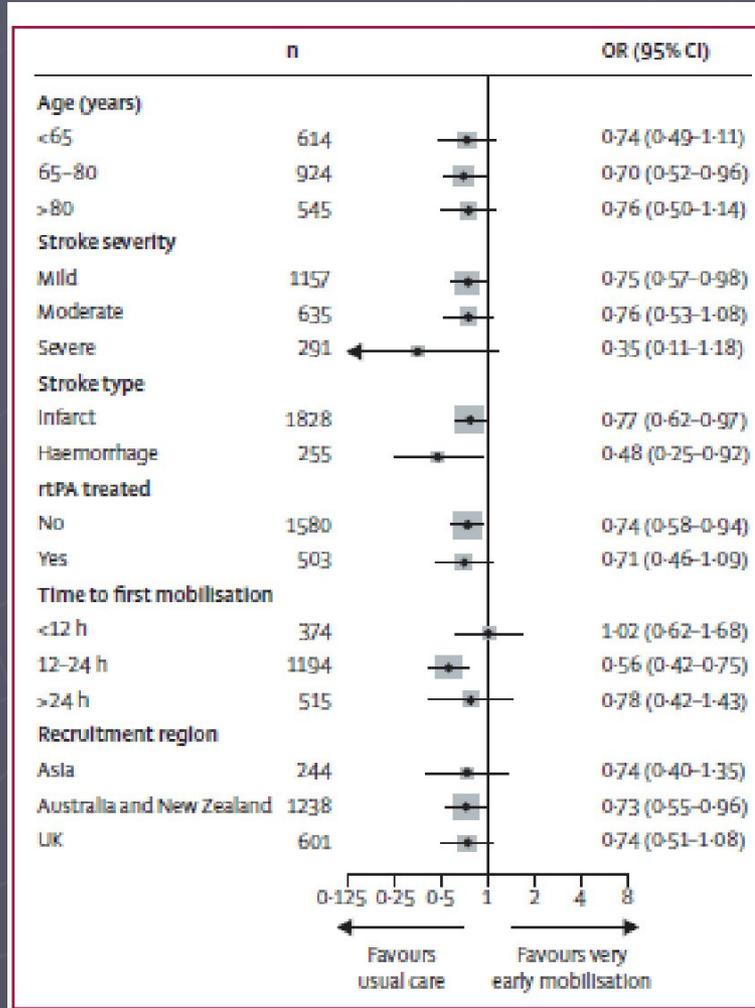
The AVERT Trial Collaboration group*

Lancet 2015; 386: 46–55

	Very early mobilisation (n=1054)	Usual care (n=1050)	OR or IRR* (95% CI)	p value
Death	88/1048 (8%)†	72 (7%)	1.34 (0.93-1.93)	0.113
Non-fatal serious adverse events			0.88 (0.72-1.07)	0.194
0	853 (81%)	842 (80%)	--	--
1	157 (15%)	146 (14%)	--	--
2	32 (3%)	41 (4%)	--	--
3	10 (1%)	16 (2%)	--	--
4	2 (<1%)	4 (<1%)	--	--
5	0	1 (<1%)	--	--
Immobility serious adverse events‡			0.92 (0.62-1.35)	0.665
0	1000 (95%)	997 (95%)	--	--
1	50 (5%)	46 (4%)	--	--
2	4 (<1%)	5 (1%)	--	--
3	0	2 (<1%)	--	--
4	0	0	--	--
5	0	0	--	--
Neurological serious adverse events‡			1.26 (0.95-1.66)	0.108
0	947 (90%)	967 (92%)	--	--
1	104 (10%)	78 (7%)	--	--
2	3 (<1%)	4 (<1%)	--	--
3	0	1 (<1%)	--	--
4	0	0	--	--

Data are n/N (%) or n (%), unless otherwise indicated. We did IRR analysis with event counts per person. All analyses are adjusted for age and baseline National Institutes of Health Stroke Scale score. OR—odds ratio. IRR—Incidence rate ratio. * Point estimates are OR for death and IRRs for all adverse events. †The 3 month outcome was missing (unknown) for six patients in the very early mobilisation group. Missing data were analysed according to our intention-to-treat strategy assuming missing at random. The results remain stable over the range of possible violations of this assumption. ‡Immobility-related and neurological serious adverse events include both fatal and non-fatal complications; immobility-related events include pulmonary embolism, deep-vein thrombosis, urinary tract infection, pressure sores, pneumonia; and neurological events include stroke progression and recurrent stroke.

Table 4: Deaths and serious complications at 3 months



В чем проблема?

- ▶ В методологии доказательных исследований (отсутствие индивидуальной оценки)
- ▶ В слишком ранней реабилитации (в первые 24 ч)
- ▶ Однобоком понимании реабилитации как физической процедуры

Наш подход

- ▶ Со 2-3 сут
- ▶ Индивидуализированная оценка
- ▶ Сочетание реанимационного мониторинга, физической активности, логопедически-нейропсихологической работы и медикаментов

Первая программа реабилитации (минимальная)

1. Лечение положением
2. Укладки паретичных конечностей
3. Лечебная гимнастика (пассивная)
4. Классический массаж паретичной руки
5. Дренажный массаж грудной клетки
6. Нейромышечная стимуляция дистальных отделов паретичной руки

Субинтенсивная программа реабилитации

Применяется при наличии следующих критериев:

- ▶ исключены флеботромбозы с участками флотирующих тромбов по данным УЗИ.
- ▶ стабильная центральная гемодинамика: отсутствие вазопрессоров, $110 < АД < 220$ мм рт. ст. (при геморрагическом инсульте < 180 мм рт.ст.)
- ▶ нет отрицательной очаговой и дислокационной симптоматики

Субинтенсивная программа реабилитации

Дополнительно к минимальной программе включают:

- 1.присаживание в компрессионном трикотаже
- 2.вертикализация на аппарате Erigo
- 3.циклическая тренировка на тренажере «Мотомед»



Интенсивная программа реабилитации

Критерии перехода:

повышение уровня сознания до умеренного оглушения,
тяжесть инсульта по NIHSS < 24 баллов

Добавляют:

электростимуляция глоточной и речевой мускулатуры
(аппарат «Вокастим»)

занятия с логопедом-нейропсихологом

Работа логопеда-нейропсихолога

- ▶ Стимуляция – фасилитация
- ▶ Транскраниальная магнитная стимуляция
- ▶ Ресоциализация



Наиболее употребляемые лекарственные средства

Стволовой уровень (1 степень):
**ЦЕРАКСОН, глиатилин,
нейромидин**

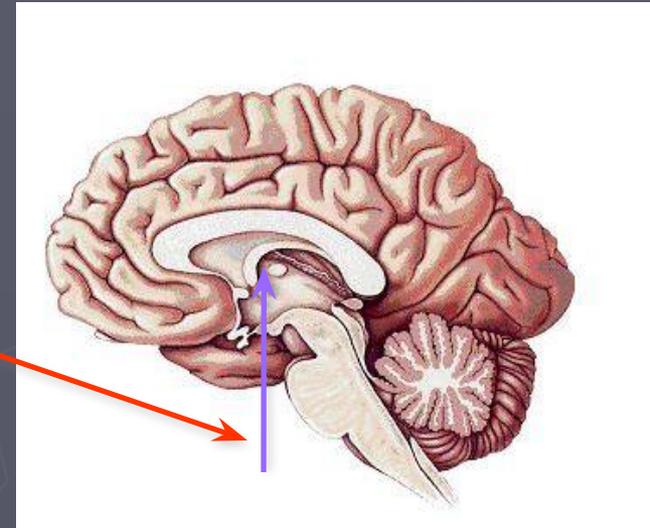
Подкорковый уровень (2 - 5 степени):

Спастика, гиперрефлексия:
ПК-мерц, баклофен

Сухость кожи, низкий тонус, вялая перистальтика – **ЦЕРАКСОН,
глиатилин, нейромидин**

Ноотропы (нарастающие дозы – **пантогам, фенибут**)

Полипептиды (постоянные дозы – **АКТОВЕГИН**)



Наиболее употребляемые лекарственные препараты

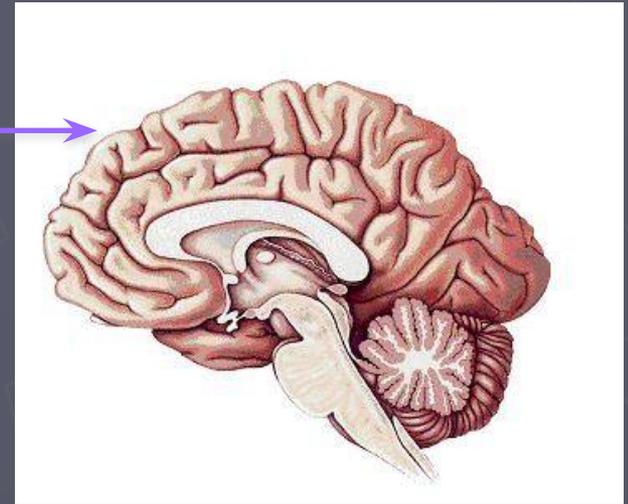
Полушарный уровень

«Левое» (речь)

ЦЕРАКСОН, акатинол, экселон

«Право» (психика)

Полипептиды (АКТОВЕГИН), ноотропы (пантогам, фенибут)



Итог

Лечение тяжелого инсульта, это не только...

тромболизис и краниотомия,
лечение нарушений дыхания и гемодинамики,
коррекция нарушений метаболизма и гемостаза,
уход и кормление

Но и...

- ▶ реабилитация в реанимации на базе индивидуализированной фармакологической поддержки

