

Старчина Ю.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт

Ведущее значение в ведении пациента, перенесшего ишемический инсульт, имеет вторичная профилактика повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендован прием лекарственных препаратов (антигипертензивных, антиромботических средств или антикоагулянтов, статинов) и, небольшой части пациентов, — хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия), большое значение имеют нелекарственные методы (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, приверженность средиземноморской диете, увеличение физической активности). Двигательные нарушения наблюдаются у 80% пациентов после инсульта и являются ведущей причиной инвалидизации. При постинсультных двигательных расстройствах большое значение имеет лечебная гимнастика, направленная на тренировку движений в паретичных конечностях и предотвращение развития контрактур. Обсуждается использование цитиколина с целью улучшения восстановления двигательных функций.

Ключевые слова: ишемический инсульт; вторичная профилактика инсульта; постинсультные двигательные нарушения; парез; лечебная гимнастика; цитиколин.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА. Восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):89–94.

Motor function recovery in patients after ischemic stroke

Starchina Yu.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Secondary prevention of recurrent stroke and other cardiovascular diseases is of key importance for the management of a patient after ischemic stroke. Medications (antihypertensive, antiplatelet, or anticoagulant drugs and statins) are recommended for use; and a small proportion of patients should undergo surgical treatment (carotid endarterectomy); non-drug treatments (smoking cessation and alcohol abstinence, adherence to the Mediterranean diet, and increased physical activity) are of great importance. Movement disorders are seen in 80% of patients after a stroke and are the leading cause of disability. Therapeutic exercises aimed at training movements in the paretic limbs and at preventing the development of contractures are of utmost importance in post-stroke movement disorders. The use of citicoline to improve motor function recovery is discussed.

Keywords: ischemic stroke; secondary stroke prevention; post-stroke movement disorders; paresis; therapeutic exercises; citicoline.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA. Motor function recovery in patients after ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):89–94.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-89-94

Ишемический инсульт (ИИ) занимает второе место среди причин развития инвалидности во всем мире после ишемической болезни сердца [1]. В России проживает более 1 млн человек, перенесших инсульт [2]. Считается, что 90% всех случаев инсульта обусловлены десятью изменяемыми факторами риска (ФР): это артериальная гипертензия (АГ), низкий уровень физической активности, высокий уровень аполипопротеина, нездоровая диета, повышение коэффициента талия/бедра, психологический стресс, курение, заболевание сердца, потребление алкоголя и сахарный диабет (СД) [3], поэтому вторичная профилактика является основой ведения пациента, перенесшего инсульт. Двигательные нарушения наблюдаются примерно у 80% пациентов, перенесших инсульт, и служат, наряду с нарушениями речи и

когнитивными расстройствами, ведущей причиной инвалидности [4]. Реабилитация после инсульта — комплексный процесс с применением медицинских, социальных, образовательных мероприятий и максимальным использованием физического, социального и психологического потенциала пациента.

Вторичная профилактика ишемического инсульта

Реабилитационные мероприятия должны осуществляться параллельно с профилактикой повторного инсульта, которая основывается на коррекции ФД, лечении АГ, СД и заболеваний сердца, особенно сопровождающихся риском кардиальной эмболии.

Одно из наиболее эффективных направлений профилактики повторного инсульта — снижение артериального давления (АД) на основе постоянной антигипертензивной терапии. Снижение повышенного АД ассоциируется с уменьшением риска развития инсульта при различной степени АГ во всех возрастных группах, причем степень снижения АД напрямую связана со степенью уменьшения риска развития инсульта [5]. Однако у пациентов, перенесших ИИ, стратегия значительного снижения систолического АД (ниже 125 мм рт. ст.) не имеет преимуществ в отношении когнитивных функций над его умеренным (ниже 140 мм рт. ст.) снижением [6]. Необходимо соблюдать осторожность при снижении АД при наличии выраженного стеноза или окклюзии сонной артерии [7]. Для снижения АД могут быть использованы различные группы антигипертензивных средств, а также их комбинации.

Антитромбоцитарная терапия занимает одно из ведущих направлений во вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ. Для вторичной профилактики ИИ могут быть использованы ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, комбинация дипиридамола и АСК. Метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), показал, что длительный (в течение 3 лет) прием антитромбоцитарных средств достоверно снижает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти [8].

Для вторичной профилактики ИИ в настоящее время рекомендуется АСК в дозе от 75 до 325 мг/сут [8]; регулярный прием АСК снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти в среднем на 13%, риск развития нефатального инсульта — на 28% и фатального инсульта — на 16% [8, 9]. Клопидогрел используется в дозе 75 мг/сут, он незначительно превосходит по эффективности аспирин в случаях клинических проявлений мультифокального атеросклероза [10]. Комбинация дипиридамола с АСК (200 мг дипиридамола замедленного высвобождения и 25 мг АСК 2 раза в сутки) несколько эффективнее монотерапии аспирином во вторичной профилактике инсульта [11]. Применение клопидогрела или комбинации аспирина с дипиридамолом обоснованно, когда у больного развиваются повторные ишемические события (ТИА, ИИ) на фоне предшествующего приема аспирина, что указывает на необходимость усиления антитромбоцитарной терапии.

Варфарин (антагонист витамина К) рекомендуется для профилактики ИИ у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, внутрижелудочковым тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, связанной с риском развития кардиальной эмболии [12]. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно под контролем международного нормализованного отношения (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3,5. У пациентов после ИИ или ТИА, принимающих варфарин и поддерживающих МНО на уровне 2,0–3,5, ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) значительных кровотечений. Новые (прямые) пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного инсульта и других системных эмболий, при этом они имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений [12].

Регулярное использование статинов снижает риск развития повторного инсульта, других сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода. Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, который рекомендуется достигнуть в результате терапии статинами, составляет 1,8–2,5 ммоль/л [13].

Хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование) рекомендуется небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ИИ на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний. Проведение операции целесообразно в ранние сроки (оптимально в первые 2 нед), но не позднее 6 мес с момента ишемического события [7].

Большое значение в профилактике повторного инсульта играет изменение образа жизни пациента: отказ от курения или уменьшение количества выкуриваемых сигарет [14]; прекращение злоупотребления алкоголем; регулярная физическая активность, положительно влияющая на другие модифицируемые ФР (АГ, СД, избыточную массу тела, депрессию) [15]; правильное питание (приверженность средиземноморской диете) [16]; нормализация массы тела [17].

Теоретическое обоснование эффективности реабилитационных мероприятий

Физическая реабилитация, включая лечебную гимнастику, является наиболее эффективным подходом к восстановлению двигательных функций после инсульта. Более 2/3 пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в реабилитационных мероприятиях. Многие исследования показывают, что активная реабилитация после инсульта может улучшить функциональные возможности даже у коморбидных или престарелых пациентов, которые имеют выраженный неврологический и функциональный дефицит. Важно обеспечить раннее начало, непрерывность и последовательность реабилитационных мероприятий. Постоянная повторяющаяся оценка состояния пациента во время реабилитации позволяет отслеживать прогресс восстановления и оценивать полученный результат. Первоначальная оценка проводится сразу же после развития инсульта, в течение 2–7 дней, а затем — неоднократно через определенные промежутки времени. Хотя наибольшая степень моторного восстановления наблюдается в первые 3 мес после инсульта, а после 6 мес происходит лишь незначительное дополнительное улучшение, у некоторых пациентов восстановление может продолжаться в течение более длительного периода времени, с достижением значительного восстановления произвольных движений [18, 19]. Критерии назначения пациенту комплексной реабилитационной программы включают: стабильность неврологического статуса, стабильный неврологический дефицит, инвалидность, затрагивающая по крайней мере 2–5 функций, включая двигательные, достаточная степень сохранности когнитивных функций, достаточная сохранность коммуникативных возможностей для взаимодействия со специалистом по реабилитации, физические возможности для осуществления активной программы упражнений и занятий, достижимые терапевтические цели реабилитации [18, 19].

Теории восстановления нарушенных функций после инсульта предполагают активацию спящего не пострадавших нейронов в ишемизированную область либо актива-

цию нейронных путей и синапсов, которые обычно не используются, но могут быть задействованы, когда доминирующая нейронная система гибнет. Первый механизм восстановления основан на постепенном устранении повреждающих местных факторов и объясняет раннее спонтанное улучшение после инсульта (обычно в течение первых 3–6 мес). Эти процессы включают в себя разрешение местного отека, уменьшение концентрации локальных токсинов, улучшение местного кровообращения и восстановление частично поврежденных ишемией нейронов. Второй механизм восстановления, который может действовать в течение многих месяцев, обеспечивается ранней и поздней нейропластичностью. Нейропластичность мозга — это способность нервной системы изменять свою структурно-функциональную организацию [20]. Две наиболее вероятные формы нейропластичности — коллатеральный спраунтинг с образованием новых синаптических связей и активизация ранее скрытых функциональных путей. Другие механизмы пластичности включают передачу утраченной функции неповрежденным резервным нервным путям, обратимость дишиза (нарушение функции нервных центров, расположенных на отдалении от первичного основного очага поражения, но функционально связанных с ним системой проводящих путей; вследствие внезапного прекращения притока физиологических импульсов к нервным структурам функциональной системы появляется очаговая неврологическая симптоматика, анатомически не соответствующая локализации первичного очага поражения), денервационную сверхчувствительность и регенеративный проксимальный спраунтинг поврежденных аксонов. Экспериментальные данные показывают, что нейропластичность может быть изменена воздействием нескольких внешних факторов, включая фармакологические агенты, электрическую стимуляцию и стимуляцию со стороны окружающей среды. Ключевой аспект нейропластичности, который имеет важные последствия для реабилитации, состоит в том, что изменения в нейрональных сетях зависят от степени их стимуляции. В настоящее время признается, что многократное участие пациентов в активных реабилитационных программах оказывает непосредственное влияние на процесс функциональной реорганизации в головном мозге и улучшает восстановление двигательных функций.

Лечение постинсультных двигательных нарушений

Лечение постинсультных двигательных нарушений направлено на уменьшение имеющихся нарушений, предупреждение возможных осложнений и максимально возможное улучшение функциональных возможностей. Лечение проводится поэтапно, начиная с первых суток с момента инсульта, продолжается все время пребывания в больнице и затем, при наличии показаний, в специализированных реабилитационных центрах, с участием мультидисциплинарной бригады специалистов, включающей невролога, кардиолога, реабилитолога, специалиста по лечебной гимнастике, кинезиотерапевта, логопеда и медицинского психолога. Окончание формальной реабилитации (обычно через 3–4 мес после инсульта) не должно означать конец реституционного процесса [18, 19]. В настоящее время во многих областях постинсультной реабилитации сохраняются неудовлетворенные потребности, включая социальную реин-

теграцию, связанное со здоровьем качество жизни, поддержание повседневной деятельности. Апатия проявляется более чем у 50% выживших через 1 год после инсульта [21]; повышенная утомляемость является частым и изнурительным симптомом [22]; ежедневная физическая активность пациентов, перенесших инсульт, остается низкой [23]; частота выявления депрессии и когнитивных нарушений очень высока [24, 25]. Через 4 года после развития инсульта свыше 30% пациентов имеют выраженные ограничения (например, сложности с самообслуживанием, двигательной активностью или выполнением социальных ролей) [26].

Реабилитационные мероприятия должны включать методики, направленные на тренировку конкретных навыков и общее улучшение функциональных возможностей. Основные теории реабилитации включают: традиционную терапию, Бобат-терапию, терапию Бруннстрём, проприоцептивную нейромышечную фасилитацию, лечение движением, индуцированным ограничением, функциональную электрическую стимуляцию, электромиографическую биологическую обратную связь, использование роботизированных устройств, зеркальную терапию и некоторые другие виды [18, 19].

Ежедневная двигательная активность — ведущее направление поддержания хорошего функционального состояния двигательных функций, включая ходьбу. Использование ортопедических устройств (ортезов) на область голеностопного сустава увеличивает скорость ходьбы, длину шага и улучшает походку [27]. Рекомендовано постепенно расширять навыки ходьбы, используя сначала ходунки, трость с четырьмя точками опоры или обычную трость, при возможности постепенно отказываясь от пользования этими устройствами. В настоящее время существуют различные ортопедические приспособления, которые помогают пациенту, перенесшему инсульт, самостоятельно питаться, одеваться, производить гигиенические процедуры и пользоваться туалетом.

Регулярная лечебная гимнастика, включающая упражнения на свежем воздухе (аэробные тренировки, пешие прогулки), ходьбу, упражнения на тренировку различных групп мышц, способна улучшить и функциональные возможности паретичных конечностей, походку, поддержание баланса, а также нормализовать сон, эмоциональное состояние, снизить риск развития и прогрессирования когнитивных нарушений, тревожности и депрессии [28].

В течение первых 30 дней после инсульта у части пациентов нарастает спастичность. Если повышение мышечного тонуса значительно ухудшает двигательные функции и затрудняет процесс реабилитации, могут быть использованы антиспастические средства: баклофен, тизанидин, дантролен и диазепам. Снижая мышечный тонус, миорелаксанты могут улучшить двигательные функции, уменьшить болевые ощущения, вызванные мышечными спазмами, позволят пациенту более активно участвовать в реабилитационных мероприятиях и предупредить развитие контрактур. Применение больших доз миорелаксантов при выраженной спастичности должно осуществляться с осторожностью из-за вероятности развития нежелательных побочных эффектов. Лечение миорелаксантами начинают с минимальной дозы, затем постепенно ее титруют до достижения клинического эффекта. Используют также интратекальное введение баклофена [29].

Пациентам, имеющим локальную спастичность, можно рекомендовать введение ботулинического токсина типа А, или ботулотоксина [30–32], клинический эффект которого развивается в течение нескольких дней и сохраняется в среднем 2–6 мес, после чего может потребоваться повторная инъекция. Введение ботулинического токсина особенно оправданно в случае развития эквиноварусной деформации стопы, вызванной спастичностью задней группы мышц голени, или высокого тонуса мышц-сгибателей запястья и пальцев, ухудшающего моторику паретичной руки.

В систематическом обзоре с анализом 96 исследований (10 401 участник), более половины (50/96) из которых проведены в Китае, было показано, что реабилитационные мероприятия оказывают положительный эффект, по сравнению с их отсутствием, на функциональное восстановление после инсульта, восстановление двигательных нарушений, координации движений и скорости походки и этот эффект сохраняется даже после окончания периода активного вмешательства [19]. Оптимальный эффект, как представляется, обеспечивается при занятиях продолжительностью от 30 до 60 мин 5–7 раз в неделю и при раннем начале реабилитационных мероприятий после инсульта. Авторы делают акцент на том факте, что ни один из методов физической реабилитации не превосходит другой в эффективности и реабилитация не должна ограничиваться фрагментарным подходом, но должна включать четко определенные, хорошо изученные и основанные на доказательной медицине методы. При выборе комплекса физиотерапевтических и реабилитационных мероприятий следует оценивать не только возможность восстановления двигательных функций, но и все потенциальные преимущества по отношению к пациенту, выжившему после инсульта, такие как влияние на качество жизни, психологический настрой, участие в общественной жизни, возможность вернуться к профессиональной деятельности и приемлемость для опекуна. Прогнозы неблагоприятного прогноза в отношении функциональной независимости следующие: преклонный возраст, большое количество сопутствующих заболеваний, инфаркт миокарда, сахарный диабет, тяжелый инсульт, выраженная степень пареза, постуральные нарушения в положении сидя, зрительно-пространственный дефицит, психические изменения, недержание мочи, низкий первоначальный балл по шкале ADL (Activities of Daily Living – активность в повседневной жизни), задержка начала реабилитационных мероприятий.

Хотя низкий уровень физической активности является известным корригируемым ФР, который должен подвергаться самостоятельному мониторингу со стороны пациентов, и экономически эффективным методом улучшения состояния здоровья у людей любого возраста, гиподинамия приобрела формы глобальной пандемии [33]. P.M. Rist и соавт. [34] на основе анализа 1374 пациентов, перенесших инсульт, показали, что более высокий уровень физической активности до инсульта ассоциировался с большей функциональной независимостью через 3 года после перенесенного инсульта, а M. Reinholdsson и соавт. [35] на основе анализа 2233 пациентов показали, что физическая активность до инсульта обладает нейропротективным свойством и пациенты, которые были более активны до инсульта, демонстрировали меньшую тяжесть инсульта по шкале NIHSS и меньший остаточный неврологический дефицит, причем

легкий и умеренный уровни физической активности оказывали одинаковое благотворное действие. Авторы предполагают, что механизм этой ассоциации заключается в уменьшении процессов воспаления или увеличении синтеза факторов роста, которые стимулируют нейрогенез и ангиогенез [36, 37].

В отношении лекарственных препаратов, которые способны улучшить восстановление двигательных функций после инсульта, четких рекомендаций не существует. В исследовании N. Firth и соавт. [38] были проанализированы 50 рандомизированных контролируемых испытаний с использованием 28 лекарственных препаратов, и 18 из них продемонстрировали статистически значимые результаты в отношении способности улучшать восстановление двигательных функций после инсульта по сравнению с группой контроля. Потенциальная польза была особенно заметна при применении леводопы и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако авторы отмечают высокий риск систематической ошибки.

Таким образом, поиск препарата для улучшения двигательных функций после инсульта, оптимальной дозы и продолжительности его применения, в сочетании с наиболее эффективной адьювантной физиотерапией, остается весьма актуальной задачей.

Цитиколин (Цераксон®) представляет собой мононуклеотид (цитидин-5'-дифосфохолин), состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. При острой и хронической ишемии цитиколин оказывает мембраностабилизирующий эффект за счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и активации синтеза фосфатидилхолина. Кроме того, цитиколин оказывает влияние на метаболизм свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина, увеличивает содержание норадреналина и дофамина в нервной ткани, обладает активностью в ингибировании глутамат-индуцированного апоптоза и активирует механизмы нейропластичности [39]. Таким образом, цитиколин может влиять сразу на несколько звеньев ишемического каскада [40]. Помимо вышеуказанного, есть предположения о положительном влиянии цитиколина на церебральную перфузию [41]. Инъекционная форма ЦДФ-холина – цитиколин – была разработана в 1967 г. с целью лечения нарушений сознания после черепно-мозговых травм или операций на головном мозге. В целом ряде исследований и нескольких метаанализах был показан достоверный положительный эффект препарата в отношении исходов острого инсульта [42], но сфера его использования не ограничивается острым периодом. С 70-х годов прошлого века несколько клинических исследований продемонстрировали способность цитиколина улучшать восстановление нарушенных двигательных функций после инсульта, функцию верхней конечности при гемиплегии, и с 1978 г. его стали использовать в качестве адьювантного препарата во время реабилитации, основываясь на результатах двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований [43, 44]. В исследовании T. Hazama и соавт. [44] принимало участие 165 пациентов, перенесших ИИ в течение 12 мес до начала участия (в основном менее 3 мес назад). Пациенты получали цитиколин в дозе 1,0 или 0,25 г/сут внутривенно или плацебо (ПЛ) на протяжении 8 нед параллельно со стандартной программой двигательной реабилитации. В обеих группах введения

цитиколина отмечалось более выраженное восстановление силы верхней конечности по сравнению с группой ПЛ, и эффект проявлялся уже в течение первых 4 нед лечения.

В 1991–1993 гг. японскими авторами с учетом полученных ранее результатов было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование среди 258 пациентов с гемипарезом после ишемического или геморрагического инсульта, перенесенного в срок 4 мес – 1 год до включения в исследование, с целью оценить влияние цитиколина на восстановление функции руки при гемиплегии на фоне комплекса реабилитационных мероприятий [45]. Пациентам в группе активного лечения (127 человек) проводились внутривенные инфузии цитиколина 1000 мг (4 мл); сила в руке оценивалась по 12-балльному функциональному тесту гемиплегии до начала применения препарата, через 4 и 8 нед лечения. Полностью закончили 8-недельный период лечения 112 пациентов в группе лечения и 112 пациентов в группе ПЛ; 15 пациентов из группы лечения и 19 пациентов из группы ПЛ досрочно прекратили участие в исследовании из-за развития побочных эффектов, перевода в другую больницу, выписки из больницы, отзыва согласия и т. п. Улучшение подвижности верхней конечности по 12-балльному методу оценки при финальном обследовании наблюдалось в 67,8% случаев (82 из 121 пациента) в группе лечения и в 55,4% (67 из 121 пациента) – в группе ПЛ ($p=0,047$). При анализе степени улучшения функции нижних конечностей по той же 12-балльной системе фактически не было получено различий между группами, что коррелировало с данными предыдущих исследований, показавших, что цитиколин улучшает

функции преимущественно руки, но не ноги. Частота развития побочных эффектов и нежелательных явлений практически не различалась в обеих группах (14,4% в группе лечения и 12,3% в группе ПЛ), не было отмечено серьезных нежелательных явлений. Эффект цитиколина отмечался в том числе у пациентов с длительно существующей гемиплегией (>5 мес от момента развития инсульта, т. е. в позднем восстановительном периоде при неэффективности первичных реабилитационных мероприятий) [45].

Заключение

Двигательные нарушения в виде центрального гемипареза – наиболее частая причина инвалидизации пациентов после инсульта. Рекомендуются ранняя активизация пациента, проведение последовательных, непрерывных реабилитационных мероприятий, эффективность которых особенно высока при раннем их начале. Лечебная гимнастика – одно из наиболее эффективных направлений ведения пациентов с гемипарезом, она направлена на тренировку движений и предотвращение развития контрактур в паретичных конечностях. Цитиколин является одним из наиболее хорошо изученных нейропротективных препаратов, эффективность которого показана не только в остром, но и в раннем и позднем восстановительном периоде ИИ. Результаты нескольких клинических исследований свидетельствуют, что применение цитиколина параллельно с реабилитационными мероприятиями улучшает их эффективность и способствует лучшему функциональному восстановлению верхней конечности после ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feigin V. Global, regional, and national disability-adjusted life years (Dalys) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (Hale), 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603–58. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X
2. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p. (In Russ.).]
3. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761–75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2
4. Meijer R, Plotnik M, Zwaafink EG, et al. Markedly impaired bilateral coordination of gait in post-stroke patients: Is this deficit distinct from asymmetry? A cohort study. *J Neuroeng Rehabil*. 2011;8:23. doi: 10.1186/1743-0003-8-23
5. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009;374:525–33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61340-4
6. Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, et al. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2017;12(1):e0164608. doi: 10.1371/journal.pone.0164608
7. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003;34:2583–92. doi: 10.1161/01.STR.0000094424.38761.56
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
9. Diener HC, Weimar C. Update of secondary stroke prevention. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1718–24. doi: 10.1093/ndt/gfp068
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
11. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1–13. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5
12. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;50(5):e1–e88.
13. Amarenco P, Labreuche J, Lavalle P, Touboul P-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902–9. doi: 10.1161/01.STR.0000147965.52712.f
14. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 1995;274:155–60. doi: 10.1001/jama.1995.03530020073035
15. Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ*. 2015;39(2):55–62. doi: 10.1152/advan.00101.2014
16. Canevelli M, Lucchini F, Quarata F, et al. Nutrition and Dementia: Evidence for Preventive Approaches? *Nutrients*. 2016;8(3):144. doi: 10.3390/nu8030144
17. Baumgartner R, Oesch L, Sarikaya H. Obesity Paradox and Stroke. *Praxis (Bern)*. 2016;105(14):835–41. doi: 10.1024/1661-8157/a002408
18. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:e98–e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098

19. Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database System Rev.* 2014; (4):Art. No. CD001920. doi: 10.1002/14651858.CD001920.pub3
20. Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Процессы нейропластичности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):69-74 [Damulin IV, Ekusheva EV. Poststroke neuroplasticity processes. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(3):69-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-69-74
21. Mayo NE, Fellows LK, Scott SC, et al. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke.* 2009;40:3299-307. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.554410
22. Duncan F, Kutlubaev MA, Dennis MS, et al. Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness. *Int J Stroke.* 2012;7:157-62. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00741.x
23. Gebruers N, Vanroy C, Truijien S, et al. Monitoring of physical activity after stroke: a systematic review of accelerometry-based measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:288-97. doi: 10.1016/j.apmr.2009.10.025
24. Lincoln NB, Brinkmann N, Cunningham S, et al. Anxiety and depression after stroke: a 5 year follow-up. *Disabil Rehabil.* 2013;35:140-5. doi: 10.3109/09638288.2012.691939
25. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37-42 [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
26. Gadidi V, Katz-Leurer M, Carmeli E, Bornstein NM. Long-term outcome poststroke: predictors of activity limitation and participation restriction. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011; 92:1802-8. doi: 10.1016/j.apmr.2011.06.014
27. Kim JH, Sim WS, Won BH. Effectiveness of elastic band-type ankle-foot orthoses on postural control in poststroke elderly patients as determined using combined measurement of the stability index and body weight-bearing ratio. *Clin Intervent Aging.* 2015;10:1839-47. doi: 10.2147/CIA.S92888
28. Tiozzo E, Youbi M, Dave K, et al. Aerobic, resistance, and cognitive exercise training post-stroke. *Stroke.* 2015;46:2012-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006649
29. Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1194-9. doi: 10.1016/S0003-9993(03)00134-5
30. Shaw LC, Price CIM, van Wijck FMJ, et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb After Stroke (BoTULS) Trial: Effect on Impairment, Activity Limitation, and Pain. *Stroke.* 2011; 42:1371-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582197
31. Ward AB, Wissel J, Borg J, et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med.* 2014;46:504-13. doi: 10.2340/16501977-1817
32. Толмачева ВА. Постинсультная спастичность, индивидуализированный подход к лечению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):71-6 [Tolmacheva VA. Poststroke spasticity: An individualized approach to treatment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(4):71-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-71-76
33. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet.* 2016;388:1311-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30383-X
34. Rist PM, Capistrant BD, Mayeda ER, et al. Physical activity, but not body mass index, predicts less disability before and after stroke. *Neurology.* 2017;88:1718-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000003888
35. Reinholdsson M, Palstam A, Sunnerhagen KS. Prestroke physical activity could influence acute stroke severity (part of PAPSIGOT). *Neurology.* 2018 Oct 16;91(16):e1461-e1467. Epub 2018 Sep 19.
36. Wang Y, Li M, Dong F, et al. Physical exercise-induced protection on ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:19859-66.
37. Middleton LE, Corbett D, Brooks D, et al. Physical activity in the prevention of ischemic stroke and improvement of outcomes: a narrative review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:133-7. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.011
38. Firth N, Barker RN, Hayward KS, et al. Safety and efficacy of recovery-promoting drugs for motor function after stroke: A systematic review of randomised controlled trials. *J Rehabil Med.* 2019 Feb 25 [Epub ahead of print].
39. Bustamante A, Giralt D, Garcia-Bonilla L, et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem.* 2012;123(2):217-25. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x
40. Gutierrez-Fernandez M, Rodriguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int.* 2012;60:310-7. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015
41. Пирадов МА, Сергеев ДВ, Кротенкова МВ. Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012;(3):31-6 [Piradov MA, Sergeev DV, Krotenkova MV. Application of ceraxon in the acute period of hemispheric ischemic stroke: clinical and CT perfusion assessment. *Annaly Klinicheskoi i Eksperimental'noi Neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2012;(3):31-6 (In Russ.)].
42. Secades JJ, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):1984-96. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010
43. Kan T, et al. Drug effect evaluation of CDP-choline in after-effects of stroke by the multicenter double-blind method – Centering on a study by the hemiplegia function recovery 12-grade evaluation method. *Jap J Clin Exper Med.* 1976;53:3781.
44. Hazama T, Hasegawa T, Ueda S, Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia. *Int J Neurosci.* 1980; 11:211. doi: 10.3109/00207458009147587
45. Ueda S, Hasegawa T, Ando K, et al. Evaluation of the pharmacological effect of CDP-choline injection in post-stroke hemiplegia. Double-blind comparative study using the Hemiplegia Function Test (12-grade evaluation method). *Srides Med.* 1994;170:297-314.

Поступила 19.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Такеда Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставленные окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.