

Астения и сосудистые когнитивные нарушения у молодых пациентов после инсульта



Щепанкевич Л.А.^{1,2}, Рерих К.В.^{1,2}, Пономарева М.С.¹, Затынко А.В.², Танеева Е.В.²

¹Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Новосибирск; ²ГБУЗ Новосибирской области «Государственная

Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

¹Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ²Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) выявляются у большинства пациентов в возрасте старше 50 лет. В молодом возрасте ПИКН негативно влияют на повседневную деятельность, качество жизни и возвращение к работе независимо от физического восстановления. Часто ПИКН сочетаются с астенией, однако информации о распространенности постинсультной астении (ПИА) крайне мало. В настоящее время остается дискуссионным вопрос о терапии цитиколином ПИКН и ПИА у пациентов молодого возраста.

Цель исследования — оценить частоту ПИКН и ПИА у пациентов молодого возраста, а также эффективность и безопасность отечественного препарата Нооцил (цитиколин) в терапии ПИКН и ПИА у пациентов с инсультом в молодом возрасте.

Материал и методы. Работа проведена в два этапа: первый этап — продольное исследование когнитивного статуса с использованием нейрокогнитивных шкал и оценкой признаков астении у пациентов 18–45 лет, второй этап — открытое проспективное наблюдательное исследование 47 пациентов 18–45 лет с подтвержденным ишемическим инсультом (ИИ), рандомизированных в группы приема Нооцила (основная группа; n=26) или без лечения (контрольная группа; n=21). Когнитивные функции оценивались по Монреальской когнитивной шкале (МоСА), астения — по проявлениям общей астении (MFI-20).

Результаты. Определены высокая частота встречаемости (51%) ПИКН и выраженность астении по шкале MFI-20 в госпитальной выборке молодых пациентов с ИИ. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью ПИА и уровнем когнитивного снижения. Отмечено положительное влияние Нооцила на когнитивные функции, эмоциональное состояние и выраженность астении в исследуемой группе. В конце лечения средний балл по МоСА составил $27,4 \pm 1,4$ в основной группе и $25,9 \pm 1,1$ в контрольной группе ($p < 0,01$), средний балл по шкале MFI-20 — $37,4 \pm 7,4$ в основной группе и $43,7 \pm 5,1$ в контрольной группе ($p < 0,01$).

Заключение. Показаны высокая частота встречаемости ПИКН и ПИА, а также положительное влияние Нооцила на некоторые последствия инсульта у молодых пациентов и высокий профиль безопасности препарата.

Ключевые слова: постинсультная астения; постинсультные когнитивные нарушения; ишемический инсульт у молодых; реабилитация; Нооцил; цитиколин.

Контакты: Лариса Александровна Щепанкевич; shepankevich@rambler.ru

Для ссылки: Щепанкевич ЛА, Рерих КВ, Пономарева МС, Затынко АВ, Танеева ЕВ. Астения и сосудистые когнитивные нарушения у молодых пациентов после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):69–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-69-76

Asthenia and vascular cognitive impairment in young patients after stroke
Shchepankevich L.A.^{1,2}, Rerikh K.V.^{1,2}, Ponomareva M.S.¹, Zatyanko A.V.², Taneeva E.V.²

¹Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

¹52, Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia; ²130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia

Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is found in most patients over 50 years of age. At a young age, PSCI has a negative impact on daily activities, quality of life and return to work, regardless of physical recovery. Often PSCI are combined with asthenia, but there is very little information on the prevalence of post-stroke asthenia (PSA). Currently, the treatment of PSCI and PSA in young patients with citicoline is still controversial.

Objective: to evaluate the prevalence of PSCI and PSA in young patients and the efficacy and safety of the domestic drug Noocil (citicoline) in the treatment of PSCI and PSA in stroke patients of young age.

Material and methods. The work was conducted in two stages: the first stage was a longitudinal study of cognitive status using neurocognitive scales and assessment of signs of asthenia in patients aged 18 to 45 years; the second stage was an open prospective observational study of 47 patients aged 18 to 45 years with confirmed ischemic stroke (IS) who were randomly assigned to groups with Noocil administration (main group; n=26) or without treatment (control group; n=21). Cognitive function was assessed by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and asthenia by manifestations of general fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20).

Results. High frequency of PSCI (51%) and the severity of asthenia according to MFI-20 scale were found in the hospital sample of young patients with IS. A direct correlation was found between the severity of PSA and the degree of cognitive decline. The positive effect of Noocil on

cognitive functions, emotional state and severity of asthenia in the study group was noted. At the end of treatment, the mean MoCA score was 27.4 ± 1.4 in the main group and 25.9 ± 1.1 in the control group ($p < 0.01$), and the mean MFI-20 score was 37.4 ± 7.4 in the main group and 43.7 ± 5.1 in the control group ($p < 0.01$).

Conclusion. The high incidence of PSCI and PSA and the positive effect of Noocil on the non-motor consequences of stroke in young patients and the high safety profile of the drug were shown.

Keywords: post-stroke asthenia; post-stroke cognitive impairment; ischemic stroke in young people; rehabilitation; Noocil; citicoline.

Contact: Larisa Alexandrovna Schepankevich; shepankevich@rambler.ru

For reference: Shchepankevich LA, Rerikh KV, Ponomareva MS, Zatyanko AV, Taneeva EV. Asthenia and vascular cognitive impairment in young patients after stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):69–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-69-76

Сосудистые когнитивные нарушения после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) обычно выявляются у многих пациентов. Однако основные исследования сосредоточены на возрастной категории пациентов старше 50 лет [1]. Последние данные эпидемиологических исследований указывают на рост заболеваемости ОНМК среди лиц от 18 до 50 лет, с ежегодным развитием заболевания у 1,5 млн молодых людей, что составляет примерно 10% всех инсультов [2].

Исход после ОНМК зависит не только от наличия постинсультного моторного дефицита, но и от когнитивных способностей после инсульта. Отмечено, что восстановление моторного дефицита у молодых пациентов после ОНМК происходит быстрее, чем у лиц пожилого возраста, вплоть до полного регресса симптомов [3]. В противовес успешному моторному восстановлению, в нескольких исследованиях, оценивающих постинсультный когнитивный статус у молодых пациентов, сообщается о высоких показателях распространенности постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) — от 30 до 68%, даже после исключения из анализа больных с афазией. Сохраняющиеся длительное время ПИКН снижают качество жизни, восстановление социальной активности, возвращение к труду молодых пациентов [4].

Часто ПИКН сочетаются с астенией, однако информации о распространенности постинсультной астении (ПИА) крайне мало в доступных источниках, но мнение исследователей склоняется к ее значимому влиянию на качество жизни и независимость пациентов [5, 6]. ПИА характеризуется постоянным чувством истощения и слабости после умственной или физической активности, которое не может быть облегчено отдыхом.

В настоящее время терапия ПИА не имеет широкой доказательной базы. Проведено несколько клинических испытаний, оценивающих эффективность и безопасность различных методов лечения, включая фармакологические и нефармакологические подходы.

Некоторые исследования по оценке эффективности немедикаментозных подходов к терапии пациентов с ПИА включали неинвазивную транскраниальную стимуляцию постоянным током, которая, возможно, улучшает способность нейронов в префронтальной области к возбуждению и регулирует баланс нейротрансмиттеров, таких как дофамин и серотонин, в мозге, что опосредованно ведет к уменьшению проявлений астении [7].

В последнее время вмешательство на основе осознанности (психологического состояния с полным фокусом на

настоящем моменте и непредвзятым осознанием своих переживаний) приобретают все большую актуальность в коррекции постинсультных состояний, в том числе астении. Точный механизм воздействия неоднозначен, но предполагается, что он влияет на физическое здоровье через биологические, поведенческие и психологические пути [8].

Медикаментозное лечение ПИА остается до настоящего времени не разработанным, поиск эффективных препаратов продолжается, но чаще оценивается дополнительный (плейотропный) эффект уже существующих средств [9–12].

Данные о широком распространении ПИКН и ПИА указывают на возможное их сочетание и взаимовлияние — как когнитивного дефицита на развитие астении, так и ПИА на восстановление нарушенных когнитивных функций (КФ), особенно у лиц молодого возраста.

Необходимость коррекции ПИКН не подвергается сомнению, эффективность широкого спектра препаратов, влияющих на нейротрансмиттерный баланс и КФ, отражена во многих работах. Однако данные о влиянии ноотропов на астению после инсульта ограничены.

Среди разнообразия фармакологических средств, назначаемых при сосудистых ПИКН, особое место занимает цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин; ЦДФ-холин) — эндогенное химическое соединение с мультитаргетным действием [13]. Препарат обладает комплексными нейротропными и ноотропными свойствами, регулирует метаболический гомеостаз и предотвращает старение нейронов, влияет на уровни нейротрансмиттеров в синапсах (повышение уровня дофамина, норадреналина, ацетилхолина в центральной нервной системе), что оказывает положительное влияние на КФ. Цитиколин повышает уровень серотонина и, вероятно, может быть дополнительным препаратом в терапии депрессии и регуляции настроения. Он обладает минимальной токсичностью и быстро метаболизируется. Безопасность цитиколина неоднократно подтверждалась в клинических исследованиях [14].

Несмотря на убедительно доказанные в ходе клинических исследований положительные эффекты применения цитиколина, серьезной проблемой является низкая приверженность больных проводимой терапии. Значимое влияние на улучшение КФ отмечалось не ранее чем через 3 мес непрерывного лечения. Длительный курс терапии предполагает снижение приверженности пациента назначенному лечению и ухудшение прогноза заболевания. Одной из причин снижения приверженности лечению является неудобство назначенной лекарственной формы. В этом случае

предпочтение в выборе среди множества представителей цитиколина на российском фармацевтическом рынке отдается препарату Нооцил — отечественному цитиколину для приема внутрь, абсолютному аналогу оригинального цитиколина, полный цикл производства которого происходит в России.

Нооцил (цитиколин для приема внутрь) имеет уникальную форму выпуска, позволяющую повысить приверженность пациента проводимой терапии. Один флакон содержит 240 мл раствора препарата. В 1 мл раствора содержится 100 мг цитиколина, рекомендуемый режим приема — 500–1000 мг (5–10 мл раствора) 1–2 раза в сутки. Принимая во внимание, что упаковки препарата хватает на 3 нед терапии, четырех упаковок достаточно для проведения 3-месячного курса лечения, который при необходимости может быть продолжен.

Многочисленные исследования цитиколина показали положительное влияние на динамику ПИКН, вплоть до полного восстановления когнитивного статуса, в том числе и у пациентов молодого возраста [15–17]. Однако результаты влияния на ПИА остаются спорными.

Приведенная выше информация позволила сформулировать гипотезу, согласно которой широкая распространенность ПИКН у лиц молодого возраста тесно связана с развитием ПИА, а реализация многофакторного механизма действия Нооцила (отечественного цитиколина для применения внутрь) приводит не только к улучшению когнитивного статуса, но и к уменьшению проявлений астении.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность отечественного препарата Нооцил в терапии ПИКН и ПИА у пациентов с инсультом в молодом возрасте.

Материал и методы. Работа состояла из двух этапов, первым из которых стало продольное (кросс-секционное) исследование когнитивного статуса с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивного статуса (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и оценка признаков астении по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory-20, MFI-20) всех пациентов возрасте от 18 лет до 44 лет 11 месяцев 29 дней, госпитализированных в Региональный сосудистый центр №2 (РСЦ №2) Государственной Новосибирской областной клинической больницы (ГНОКБ) в период 2021–2023 гг. Параметры оценивались в остром периоде ишемического инсульта (ИИ), на 5–7-й день от начала заболевания. **Критерии включения** в первый этап: подтвержденный впервые развившийся ИИ в молодом возрасте (возрастной диапазон от 18 лет до 44 лет 11 месяцев 29 дней).

Второй этап работы состоял в проведении открытого проспективного сравнительного наблюдательного исследования пациентов молодого возраста с манифестацией ПИКН и ПИА в остром периоде первого ишемического инсульта (ПИИ), подписавших информированное согласие и соответствующих критериям отбора.

Для участия во втором этапе были отобраны 47 пациентов с подтвержденным впервые развившимся полушарным инсультом (бассейн каротидного кровоснабжения) в молодом возрасте (возрастной диапазон от 18 лет до 44 лет 11 месяцев 29 дней), согласившихся на участие в проспективном наблюдении с оценкой динамики КФ и астении в двух группах: основной (терапия препаратом Нооцил) и контрольной. В рамках проспективного этапа исследования запланировано два визита: визит 1 (V1), с оценкой исходных показателей в остром периоде ИИ, и визит 2 (V2), через 3 мес (90 ± 3 дня от V1). Рис. 1 наглядно демонстрирует протокол исследования в целом.

Критерии не включения: повторный ИИ, ИИ в вертебробазилярной системе, наличие стойких афатических нарушений, геморрагический инсульт, когнитивные расстройства амнестического спектра, нейродегенеративные заболевания головного мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, другие демиелинизирующие заболевания нервной системы, наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы, аномалии развития нервной системы, неконтролируемая эпилепсия, другие неврологические расстройства, серьезно влияющие на двигательную или когнитивную функцию; психические расстройства (шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства), а также тяжелые соматические заболевания и состояния, не позволяющие пациенту регулярно наблюдаться в рамках протокола.

Протокол исследования заслушан и одобрен на заседании локального этического комитета ГНОКБ (протокол №15/2024 от 16.02.2024).

Оценка неврологического статуса проводилась по стандартной методике, нейропсихологический статус определяли по MoCA-тесту [18]. Наличие астении определяли с помощью MFI-20, анализируя преимущественно степень общей астении [19].

Для оценки психоэмоционального статуса использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), разработанную для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики.

Для участия во втором этапе работы были отобраны 47 пациентов с манифестацией ПИКН, средний возраст которых составил $36,51 \pm 6,5$ года. Всем пациентам в зависимости

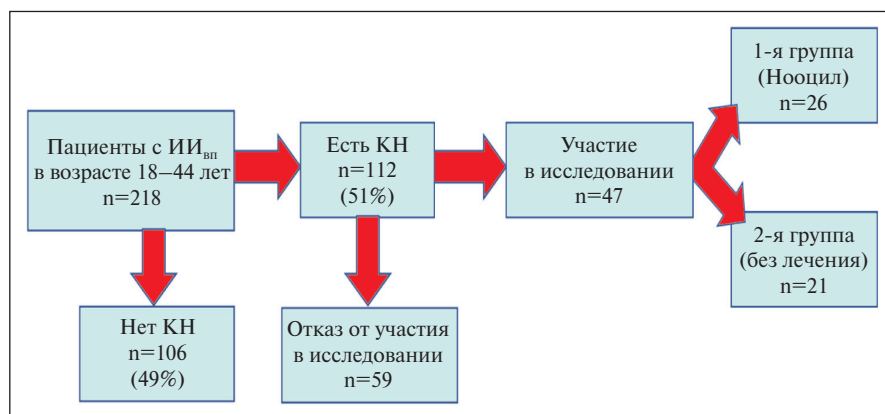


Рис. 1. Протокол исследования.
ИИ_{вп} — впервые развившийся ИИ
Fig. 1. Study protocol

от причин развития ИИ назначали базисную терапию (антигипертензивную, гиполипидемическую, антитромботическую) согласно действующим клиническим рекомендациям.

Методом простой рандомизации были сформированы две группы. Пациентам основной группы (n=26) дополни-

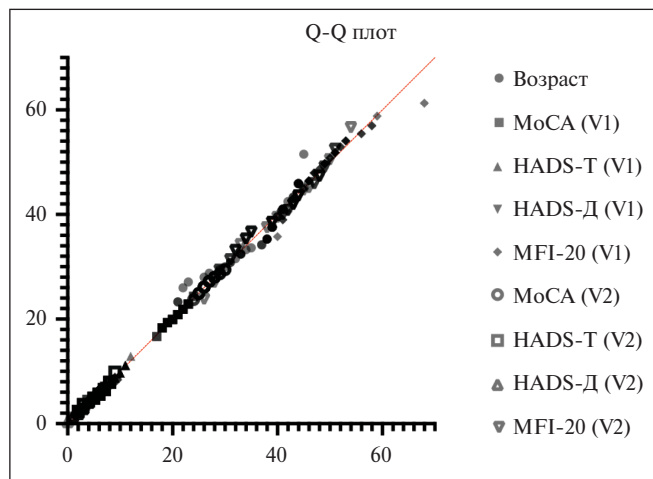


Рис. 2. Оценка нормальности распределения показателей

Fig. 2. Evaluation of the normality of the distribution of the indicators

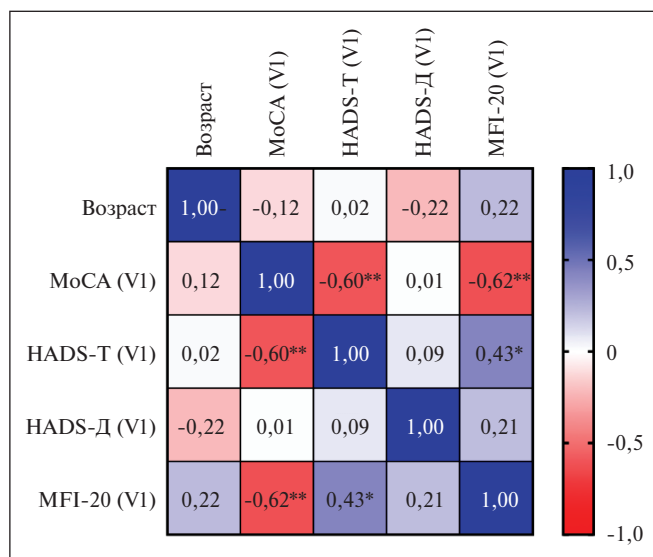


Рис. 3. Корреляционная матрица (показатели до лечения)¹.

Корреляция закодирована в цвете: чем интенсивнее красный цвет, тем выше отрицательная корреляция, чем интенсивнее синий цвет, тем выше прямая корреляционная связь (здесь и на рис. 4).

* — $p < 0,033$; ** — $p < 0,002$

Fig. 3. Correlation matrix (pre-treatment parameters).

The correlation is color coded: the more intense the red color, the higher the negative correlation, the more intense the blue color, the higher the direct correlation (here and in Fig. 4).

* — $p < 0,033$; ** — $p < 0,002$

тельно к базисной терапии назначали Нооцил® 1000 мг/сут внутрь, длительность курса терапии — 90 дней (3 мес). Проспективный этап предполагал два визита: первый (V1) — до начала терапии (исходные показатели), второй (V2) — через 3 мес (90 ± 3 дня) от начала терапии. Пациенты контрольной группы (n=21) получали только базисную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям; контроль изучаемых показателей проводился в остром периоде ИИ (V1) и спустя 3 мес от первого визита (V2).

Статистическая обработка данных была проведена с использованием методов аналитической статистики. Для проверки нормальности распределения данных использовались тесты Д'Агостино—Пирсона и критерий Колмогорова—Смирнова. Для данных, распределенных нормально, статистическая значимость оценивалась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного теста Шидека для множественных сравнений. Для данных, не имеющих нормального распределения, применялся попарный критерий Краскела—Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Бенджамини—Хохберга. Для оценки взаимосвязи признаков использовались коэффициент корреляции Пирсона для данных с нормальным распределением и тест ранговой корреляции Спирмена для данных с ненормальным распределением.

Результаты. Результаты продольного исследования показали, что среди 218 пациентов с ПИИ 112 (51%) имели признаки когнитивной дисфункции. Таким образом, у каждого второго пациента молодого возраста, перенесшего ИИ, имеется снижение КФ.

Из 112 пациентов отобраны к этапу проспективного наблюдения 47 человек, давших согласие на последующее исследование, они были разделены на две группы.

В основной группе (n=26) средний возраст составил $36,1 \pm 7,3$ года, в контрольной группе (n=21) — $37,0 \pm 5,5$ года, тяжесть заболевания и спектр клинических проявлений также были сопоставимы.

Для обеспечения соответствующего анализа полученных результатов проведена оценка нормальности распределения показателей (рис. 2).

Q-Q (Quantile-Quantile) плот данных лежит на диагонали рис. 2. Это подтверждает нормальное распределение данных, что позволило использовать параметрические статистические тесты.

После анализа Q-Q плота нами была построена корреляционная матрица, чтобы выявить возможные зависимости между переменными в начале протокола исследования (рис. 3).

Корреляционный анализ показал сильную отрицательную связь между уровнем тревоги, оцененной по шкале HADS-T, и степенью когнитивных нарушений, выраженных в баллах и оцениваемых по шкале MoCA. Однако уровень тревоги не достигал значимо выраженных значений в начале наблюдения, оставаясь в рамках субклинических показателей. Также сильная отрицательная связь обнаружена между выраженностью общей астении по MFI-20 и степенью когнитивной дисфункции по MoCA. Прямая корреляционная связь выявлена между выраженностью астении по MFI-20 и уровнем когнитивного снижения по MoCA.

В дальнейшем, спустя 3 мес наблюдения, был проведен попарный корреляционный анализ показателей отдельно в каждой группе (рис. 4).

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

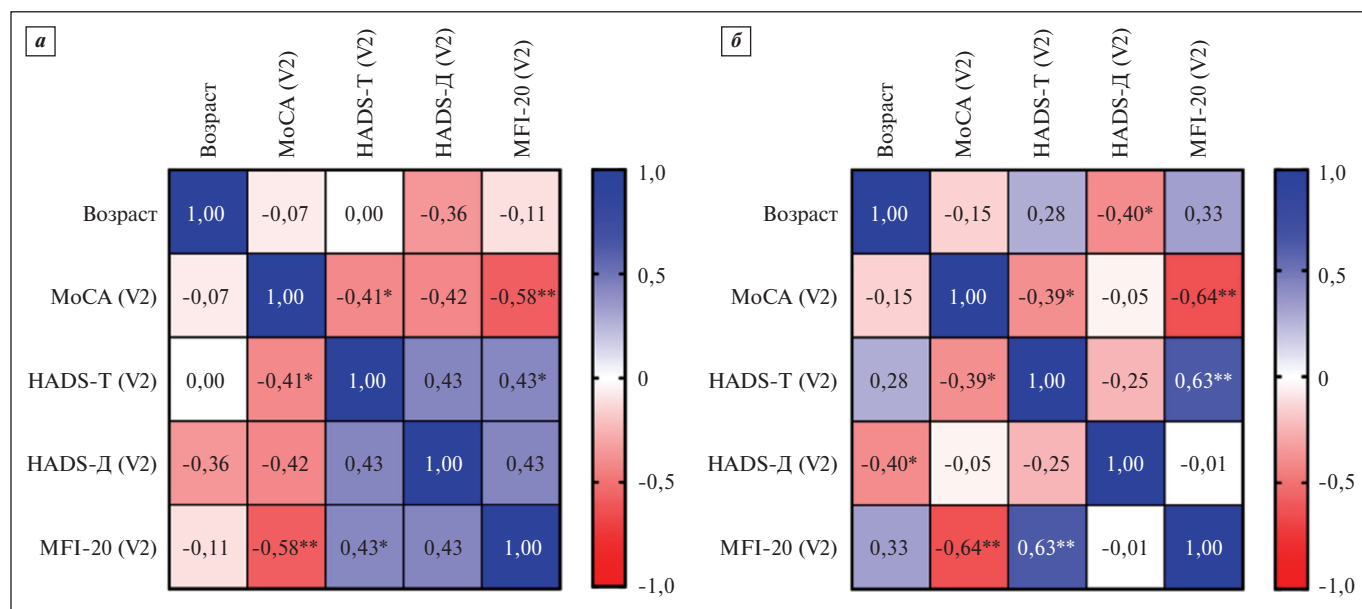


Рис. 4. Корреляционная матрица показателей в основной (а) и контрольной (б) группах, визит 2.

* – $p < 0,033$; ** – $p < 0,002$

Fig. 4. Correlation matrix of the indicators in the main (a) and control group (б), visit 2.

* – $p < 0,033$; ** – $p < 0,002$

Несмотря на отсутствие клинически значимых проявлений тревоги, в основной группе пациентов выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между показателями HADS-T и MoCA, но сила ее гораздо меньше, чем в контрольной группе, что может говорить о положительном влиянии Нооцила на КФ, даже при наличии тревожности.

Также спустя 3 мес наблюдения была выявлена значимая прямая корреляционная связь между показателем уровня тревоги по HADS-T и выраженностью общей астении по MFI-20 в обеих группах. Несомненно, подтверждается предположение, что более высокий показатель по HADS-T связан с усугублением проявления астении (высокие баллы по MFI-20). Однако в основной группе эти показатели имеют большую значимость, что может указывать на эффективное влияние Нооцила на оба показателя, возможно, улучшая их взаимосвязь.

В последующем был проведен сравнительный анализ каждого показателя между группами, оцененного на V1 и V2.

Результаты оценки КФ (MoCA) в динамике показали значимое улучшение как в основной, так и в контрольной группе, однако у пациентов, принимающих Нооцил, показатели по MoCA-тесту оказались значимо выше ($27,4 \pm 1,4$ балла против $25,9 \pm 1,1$ балла; рис. 5).

Несмотря на невысокий уровень HADS-T, указывающий на субклиническую тревогу, в динамике через 3 мес значение этого показателя снижается у пациентов обеих групп, достигая «нормальных» значений. Возможно, это связано с процессом психологической адаптации к состоя-

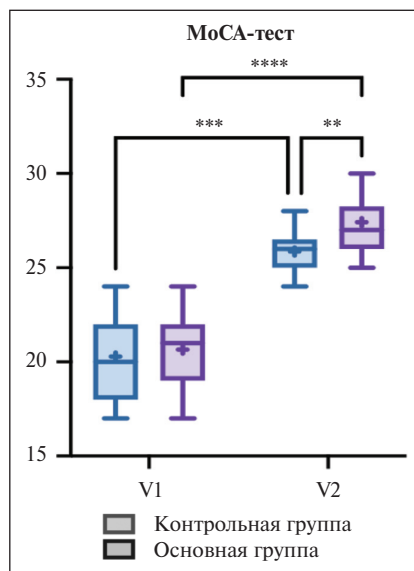


Рис. 5. Сравнительный анализ результатов MoCA-теста в основной и контрольной группах в динамике.

** – $p < 0,0021$; **** – $p < 0,00001$

Fig. 5. Comparative analysis of MoCA test results in the main and control group in dynamics

** – $p < 0,0021$; **** – $p < 0,00001$

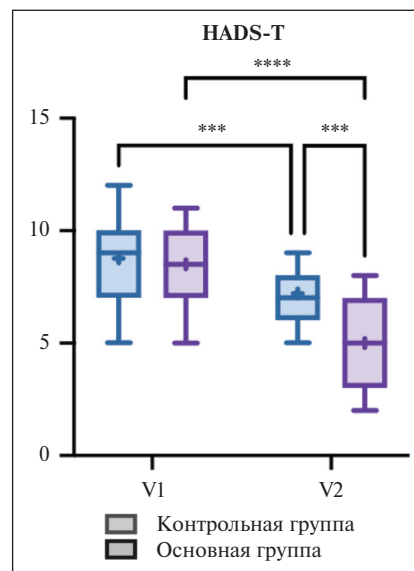


Рис. 6. Сравнительный анализ уровня тревоги (HADS-T) в основной и контрольной группах в динамике.

*** – $p < 0,0002$; **** – $p < 0,00001$

Fig. 6. Comparative analysis of anxiety level (HADS-A) in the main and control group in dynamics.

*** – $p < 0,0002$; **** – $p < 0,00001$

нию, что позволяет пациенту уменьшить тревожные проявления даже без специального лечения. Однако важно, что в основной группе пациентов уровень снижения тревоги был более выражен ко второму визиту ($5,0 \pm 2,2$ балла против $7,2 \pm 1,3$ балла) при почти одинаковых исходных значениях (рис. 6).

Анализ выраженности признаков депрессии по HADS-D (рис. 7) показал исходно сравнимые уровни показателей, указывающих на отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии у пациентов обеих групп, в динамике и этот показатель значимо снижается без существенных различий между группами ($3,5 \pm 1,3$ балла в основной группе и $3,6 \pm 1,5$ балла в контрольной группе).

Исходная выраженность проявлений общей астении по MFI-20 была сопоставимой у пациентов обеих групп и была значимо высокой. Различия между группами появляются ко второму визиту, когда проявления общей астении значимо уменьшаются до $37,4 \pm 7,4$ балла в основной группе и остаются практически неизменными в контрольной группе ($43,7 \pm 5,1$ балла; рис. 8).

Обсуждение. Развивающиеся в молодом возрасте ПИКН, сочетание их с астенией, психоэмоциональной дисфункцией, перспективы восстановления остаются актуальной проблемой в изучении инсульта, поскольку пациентам, несмотря на эффективную вторичную профилактику, придется справляться с последствиями на протяжении всей оставшейся жизни, что может повлиять на планирование семьи или карьеру [4, 20]. Доступные данные исследований, посвященных распространенности ПИКН у молодых, указывают на то, что более половины таких пациентов имеют нарушения КФ в остром периоде ИИ, сохраняющиеся в течение длительного времени. Мы также показали высо-

кую частоту встречаемости (51%) ПИКН в госпитальной выборке молодых пациентов с ПИИ, что согласуется с данными P. Schaapsmeeders и соавт. [20] и R.P. Weterings и соавт. [21] и дополняет их.

Исследования показали, что распространенность ПИА в восстановительном периоде инсульта составляет от 29 до 68% [5, 20]. Несмотря на имеющиеся эпидемиологические данные, нет информации о ПИА у молодых пациентов после инсульта, а ведь это постинсультное осложнение не только затрудняет повседневную деятельность пациентов, но и служит независимым фактором риска, влияющим на качество жизни и социальную активность тех, чья жизнь еще впереди, несмотря на перенесенное заболевание [6, 20]. Наше предположение о взаимном влиянии когнитивных нарушений и выраженности общей астении подтверждает результаты, полученные I. Alghamdi и соавт. [5] и В.К. Vitturi и соавт. [22].

Коррекция немоторных осложнений ИИ широко обсуждается, лечение додементных сосудистых когнитивных нарушений не всегда оправданно с точки зрения доказательной медицины. Изучается эффективность различных средств с ноотропным механизмом, однако однозначного ответа о целесообразности их применения пока нет. В то же время вопрос коррекции ПИА, которая значимо снижает качество жизни, далек от решения. В большинстве своем исследуются дополнительные эффекты уже известных групп препаратов.

Ретроспективное исследование показало, что добавление витамина D может уменьшить проявления ПИА у пациентов с дефицитом витамина D по сравнению с контрольной группой. Механизм, с помощью которого витамин D снижает усталость, до сих пор не ясен, но нейропротектор-

ные механизмы могут играть важную роль за счет регуляции воспаления и подавления повышенной выработки активных форм кислорода. Однако это было только ретроспективное исследование, и в нем отсутствовала группа плацебо-контроля [11, 12]. Кроме того, назначение терапевтических доз витамина D пациентам без установленного дефицита не рекомендовано.

Два рандомизированных контролируемых исследования не обнаружили существенных различий у пациентов с ПИА при приеме антидепрессантов (дулоксетина и флуоксетина соответственно) по сравнению с контрольной группой. Результаты подтверждают, что депрессия и усталость являются разными и независимыми заболеваниями [9, 10]. Приведенные исследования, оценивающие эффективность антидепрессантов при ПИА, включали пациентов с манифестацией психоэмоциональных нарушений, среди которых превалировала постинсультная депрессия, далеко не всегда выявляемая у пациентов; соответственно, назначение

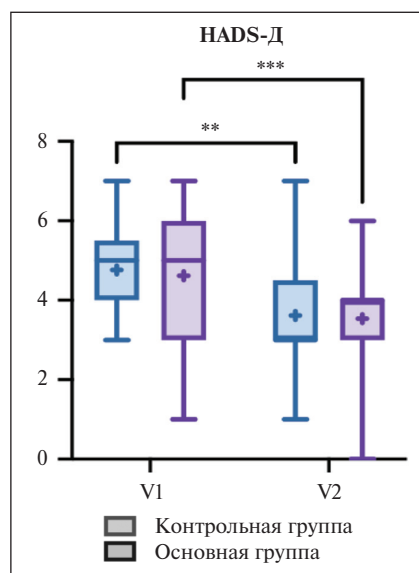


Рис. 7. Сравнительный анализ уровня депрессии (HADS-D) в основной и контрольной группах в динамике.

** — $p < 0,0021$; *** — $p < 0,0002$

Fig. 7. Comparative analysis of the depression level (HADS-D) in the main and control group in dynamics.

** — $p < 0,0021$; *** — $p < 0,0002$

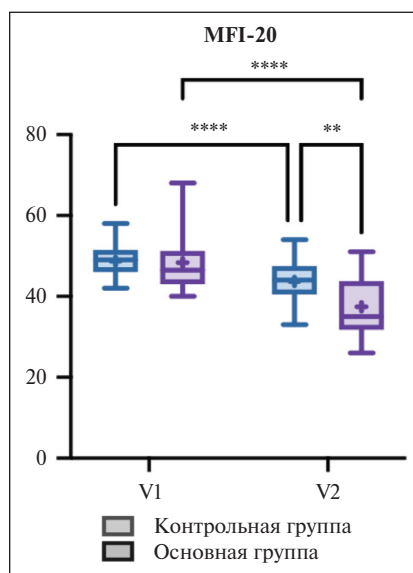


Рис. 8. Сравнительный анализ уровня тревоги по MFI-20 в основной и контрольной группах в динамике.

** — $p < 0,0021$; **** — $p < 0,00001$

Fig. 8. Comparative analysis of the anxiety level according to MFI-20 in the main and control group in dynamics.

** — $p < 0,0021$; **** — $p < 0,00001$

этой группы препаратов будет выходить за рамки показаний в случае отсутствия последней.

Мы показали, что действительно высокий уровень тревожности у молодых пациентов с ПИИ и выраженность ПИА и ПИКН оказывают взаимное влияние друг на друга и что возможность эффективной коррекции каждого из симптомов улучшит состояние больного. Стабилизация состояния пациента, перенесшего ИИ, эффективный контроль сосудистых факторов риска, психологическая адаптация к своему состоянию уже приводят к значимому улучшению КФ, однако результаты нашей работы указывают на дополнительное положительное влияние на когнитивный статус 3-месячного курса Нооцила у молодых пациентов с ПИИ. Несомненно, эти данные ожидаемы, поскольку основной механизм действия Нооцила направлен именно на коррекцию баланса ацетилхолина и других нейротрансмиттеров, ответственных за поддержание КФ [23].

Наблюдаемое снижение уровня тревоги у пациентов, принимающих Нооцил, доказывает преимущество препарата и объяснимо механизмом его действия. Вероятно, влияние цитиколина на нейромедиаторный дисбаланс подразумевает реализацию дополнительного противотревожного эффекта, несомненно, менее выраженного, чем у анксиолитиков и антидепрессантов, однако способствующего улучшению психоэмоционального статуса [24, 25].

Влияние на выраженность ПИА, которая была выявлена у большинства пациентов, также обосновано особенностями механизма действия цитиколина. Позитивные эффекты, возможно, связаны с приемом Нооцила и свидетельствуют о его положительном влиянии на уровень общей астении. Реализация дополнительного эффекта препарата происходит в том числе из-за мультитаргетного влияния на нейротрансмиссию недостаточность, дисбаланс которой играет не

последнюю роль в развитии ПИА. Коррекция энергетического баланса, митохондриальной дисфункции в условиях ишемии также является доказанным механизмом цитиколина и позволяет уменьшать проявления астении [25, 26].

Заключение. Таким образом, применение отечественного препарата Нооцил для лечения ПИКН у пациентов молодого возраста целесообразно, поскольку улучшение КФ сопровождается снижением проявления ПИА, а также положительным влиянием на психоэмоциональный статус пациента, в частности снижением уровня тревоги. Отсутствие нежелательных явлений в течение 3 мес непрерывной терапии Нооцилом указывает на безопасность препарата. Удобство применения формы выпуска, рассчитанной на длительное применение (одного флакона, 240 мл, хватает на 3 нед приема), способствует строгому соблюдению режима приема и длительности курса и позволяет сохранять высокую приверженность пациента назначенной терапии.

Важно отметить, что результаты нашего исследования не только не противоречат имеющимся данным о высокой частоте встречаемости когнитивных расстройств после инсульта у лиц молодого возраста, о сочетании ПИКН с астенией и психоэмоциональными нарушениями, которые в большей степени представлены тревожностью, однако не достигают значимого уровня тревоги, а также об эффективном влиянии Нооцила на немотворные последствия инсульта у молодых пациентов [4, 5, 7, 20–22], но и дополняют эти данные.

Вместе с тем исследование имеет некоторые *ограничения* (малая выборка исследуемой группы, отсутствие контроля такого показателя, как качество жизни). Необходимы многоцентровые рандомизированные исследования по оценке эффективности цитиколина у молодых пациентов с ПИКН и ПИА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J*. 2019 Jun;4(2):160–71. doi: 10.1177/2396987318825484. Epub 2019 Jan 16.
- Schellekens MMI, Boot EM, Verhoeven JI, et al. Subacute cognitive impairment after first-ever transient ischemic attack or ischemic stroke in young adults: the ODYSSEY study. *Eur Stroke J*. 2023 Mar;8(1):283–93. doi: 10.1177/23969873221132032. Epub 2022 Oct 31.
- Zhang Q, Liu Y, Jiang M, et al. Temporal Trends in the Risk Factors and Clinical Characteristics of Ischemic Stroke in Young Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug;29(8):104914. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104914. Epub 2020 May 16.
- Rabat Y, Houeze R, Sagnier S, et al. Association between neurological outcome and poststroke comorbid mood and anxiety disorders: A real-life experience. *Brain Behav*. 2021 Jun;11(6):e02158. doi: 10.1002/brb3.2158. Epub 2021 May 5.
- Alghamdi I, Ariti C, Williams A, et al. Prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2021 Dec;6(4):319–32. doi: 10.1177/23969873211047681. Epub 2021 Oct 7. Erratum in: *Eur Stroke J*. 2023 Mar;8(1):405. doi: 10.1177/23969873221133916
- Chen W, Jiang T, Huang H, Zeng J. Post-stroke fatigue: a review of development, prevalence, predisposing factors, measurements, and treatments. *Front Neurol*. 2023 Dec 21;14:1298915. doi: 10.3389/fneur.2023.1298915
- Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke*. 2015;46:893–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006647
- Johansson B, Bjühr H, Rönnbäck L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2012;26:1621–8. doi: 10.3109/02699052.2012.700082
- Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Summer;24(3):349–53. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11110325
- Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, et al. Fluoxetine is not effective in the treatment of Poststroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:103–8. doi: 10.1159/000097045
- Wang L, Zhao X, Wang F, et al. Effect of vitamin D supplementation on the prognosis of post-stroke fatigue: a retrospective cohort study. *Front Neurol*. 2021;12:690969. doi: 10.3389/fneur.2021.690969
- Won S, Sayeed I, Peterson BL, et al. Vitamin D prevents hypoxia/Reoxygenation-induced blood-brain barrier disruption via vitamin D receptor-mediated NF- κ B signaling pathways. *PLoS One*. 2015;10:e122821. doi: 10.1371/journal.pone.0122821
- Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of Citicoline in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Neurosci Insights*. 2023 Feb 16;18:26331055231152496. doi: 10.1177/26331055231152496
- Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016;63:S1–S73.

15. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.
16. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
17. Немкова СА, Семенов ДВ, Заваденко НН, Возвышаева МЮ. Влияние препарата Рекогнан (цитиколин) на нейродинамические характеристики психической деятельности у пациентов с легкими когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):43-6. doi: 10.17116/jnevro202112101143 [Nemkova SA, Semenov DV, Zavadenko NN, Vozvyshaeva MYu. The influence of the drug recognan (citicoline) on neurodynamic characteristics of mental activity in patients with mild cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(1):43-6. doi: 10.17116/jnevro202112101143 (In Russ.)].
18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991. doi: 10.1111/jgs.15925
19. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315-25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-o
20. Schaapsmeeders P, Maaijwee NA, van Dijk EJ, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1621-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000792. Epub 2013 May 7. Erratum in: *Stroke*. 2013 Jul;44(7):e81.
21. Weterings RP, Kessels RP, de Leeuw FE, Piai V. Cognitive impairment after a stroke in young adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2023 Oct;18(8):888-97. doi: 10.1177/17474930231159267. Epub 2023 Mar 7.
22. Vitturi BK, Mitre LP, Kim AIH, Gagliardi RJ. Prevalence and Predictors of Fatigue and Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Minor Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Sep;30(9):105964. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105964. Epub 2021 Jul 7.
23. Secades JJ, Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022 Nov 30;75(s05):S1-S89. doi: 10.33588/rn.75s05.2022311
24. Goel D, Shangari S, Mittal M, Bhat A. Endogenous defense mechanism-based neuroprotection in large-vessel acute ischemic stroke: A hope for future. *Brain Circ*. 2024 Mar 21;10(1):51-9. doi: 10.4103/bc.bc_56_23
25. Li W, Xiao WM, Chen YK, et al. Anxiety in Patients With Acute Ischemic Stroke: Risk Factors and Effects on Functional Status. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 17;10:257. doi: 10.3389/fpsy.2019.00257
26. Sagaro GG, Amenta F. Choline-Containing Phospholipids in Stroke Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Apr 14;12(8):2875. doi: 10.3390/jcm12082875

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.07.2024/24.09.2024/25.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Озон». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Ozon. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Щепанкевич Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

Рерих К.В. <http://orcid.org/0000-0002-4141-9161>

Пономарева М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5141-3292>

Затынко А.В. <http://orcid.org/0009-0000-3737-3431>

Танеева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>