

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

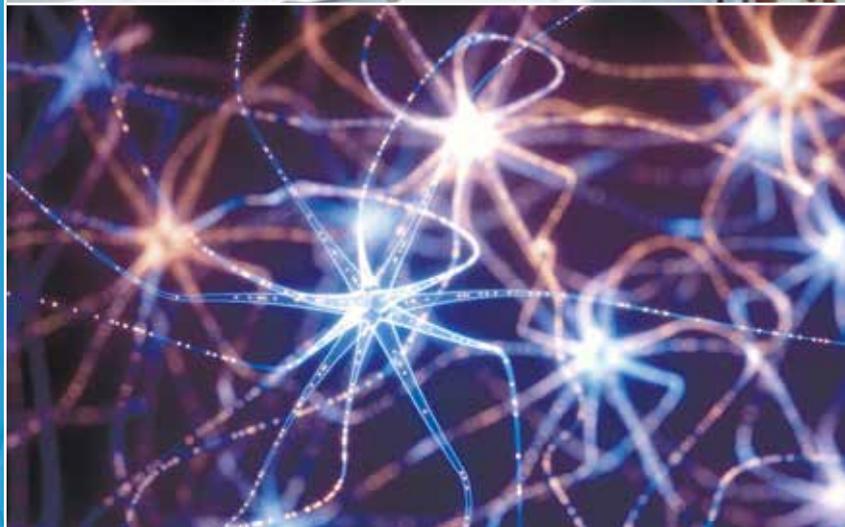
**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Субарахноидальное
кровоизлияние**

**Мультидисциплинарный
подход к лечению
и реабилитации инсульта**

**Современные подходы
в лечении дистальных
полинейропатий**

**Клиническая
гетерогенность
прогрессирующего
надъядерного паралича**

**Динамика когнитивных
нарушений у пациентов
с хронической ишемией
головного мозга**



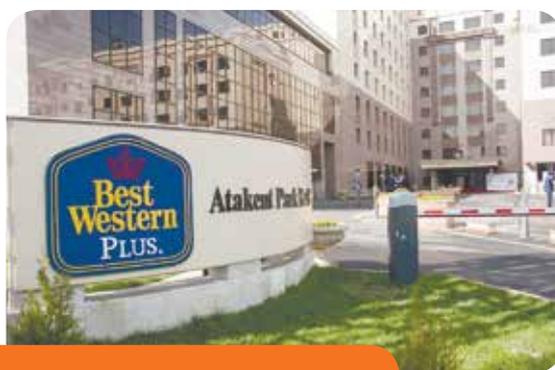
№9 (104), 2018

**Неврология
Психиатрия**



Национальная палата Здравоохранения РК
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
Казахстанская Национальная Ассоциация по борьбе с инсультом
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК
при официальной поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан

XI Международный конгресс – 2018 ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



24-25 октября г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42

26 октября г. Шымкент

Южно-Казахстанский областной
русский драматический театр
пл. Аль-Фараби, 6



Генеральный партнер

SANOFI 

Технический
организатор

КОМПАНИЯ
**MASTERS
TRADE** 

Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология, педиатрия,
ГИНЕКОЛОГИЯ

По вопросам участия обращаться:
тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34
E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Учредитель:
ОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина
Технический редактор:
Канахина Оксана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
Республики Казахстан
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б,
БЦ «Сэт», офис 31А
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы неврологии и психиатрии.

Этот номер мы начинаем с клинического протокола диагностики и лечения субарахноидального кровоизлияния. Статья предназначена для ВОП, терапевтов, неврологов, анестезиологов-реаниматологов, нейрохирургов.

Мы все понимаем и знаем, что причиной и пусковым механизмом в развитии многих заболеваний является стресс. Стресс сам по себе очень важен для выживания. Однако хронический стресс напрямую связан с началом и прогрессированием многих патологических состояний. Читайте в разделе «Актуальная тема» статью, где обсуждается современная лечебно-профилактическая тактика лечения пациентов с клиническими проявлениями стресса и его профилактики. Сосудистые заболевания головного мозга были и остаются одной из важнейших проблем современной неврологии. Инсульт – вторая, а в некоторых странах третья причина смертности населения и одна из причин инвалидизации взрослого населения. Несколько рубрик журнала посвящены этому заболеванию. Например, о лечении и реабилитации пациентов в остром периоде инсульта с позиции доказательной медицины расскажет статья «Мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации инсульта».

Врачам будут интересны статьи о мультимодальном исследовании головного мозга человека, благодаря которому можно создать полную картину физико-химических механизмов, лежащих в основе функционирования мозга в норме и при различных патологических состояниях. Также особенности течения болевого синдрома, подходы в диагностике, выбора терапии.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и обращается ко всем, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Субарахноидальное кровоизлияние 6

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Применение препарата Тромбо АСС у постинсультных больных. У.А. Халилова, В.В. Скворцов..... 14

Стресс и расстройства адаптации. Е.С. Акарачкова, О.В. Котова,
С.В. Вершинина, И. В. Рябоконтъ 20

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации инсульта.
О.И. Виноградов, А.Н. Комаров, М.В. Пчелинцев 26

Возможности терапии тревожных расстройств у пациентов со спастической кривошеей
В.В. Гусев, О.А. Львова, К.И. Черешнев 35

Эффективное купирование приступа мигрени: задача выполнима. В.В. Осипова, 38

Принципы реабилитации больных после инсульта на амбулаторном этапе
восстановительного лечения. А.Б. Сейданова 45

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной
магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии.
М.В. Ублинский, А.В. Манжурицев, П.Е. Меньшиков, Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова 50

Дифференциальный диагноз боли в неврологической практике. У.А. Халилова, В.В. Скворцов 56

Асимметричное влияние возраста на когнитивные функции мужчин и женщин больных
дисциркуляторной энцефалопатией. В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев,
О.В. Лагода, М.М. Танашиян 61

Применение препаратов Невис Актив и Карнис в терапии детей с СДВГ. С.А. Кабанова 66

ОБЗОРЫ

Современные подходы в лечении дистальных полинейропатий. В.В. Скворцов, А.Н. Горбач 72

Обоснование клинического применения препарата Мексидол у пациентов с хронической
цереброваскулярной патологией (Обзор). Г.С. Кайшибаева, А.С. Каримова 78

Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича.
А.А. Таптахов, Т.Е. Попова, Т.Г. Говорова, А.Ю. Петрова 88

Применение хондропротекторов при лечении остеохондроза. В.В. Скворцов, А.Н. Горбач 94

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Динамика когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга.
Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева, С.Н. Кайшибаев 100

Патогенез когнитивных нарушений: психологический анализ специфики проявления
когнитивной дисфункции у разных групп неврологических больных. М.М. Щербакова 107

Сосудистые когнитивные нарушения у лиц пожилого возраста и эффективные
методы их терапии. Н.И. Распопова. 115

Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общей врачебной
практике. Н.С. Сметнева, И.В. Голобородова, А.М. Попкова, Н.В. Самойлова, Н.П. Игонина,
Г.В. Шатрова, Т.С. Паневин 123

НОВОСТИ 132

Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

II Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины



Направления
Конгресса:
**пульмонология,
гастроэнтерология,
педиатрия**

Конгресс-оператор:



2018

**21 ноября
г. Павлодар**

Театр филармонии им. И. Байзакова,
ул. Кутузова, 1

**28 ноября
г. Актобе**

ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68

**30 ноября
г. Шымкент**

Южно-Казахстанский областной русский
драматический театр, пл. Аль-Фараби, 6

Клинический протокол диагностики и лечения: Субарахноидальное кровоизлияние

Одобрено Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 25 мая 2017 года Протокол №23

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
I 60 C	Субарахноидальное кровоизлияние

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотрен 2017 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АД – артериальное давление
АЛТ – аламинотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
БСФ – биосоциальные функции
ВЧД – внутричерепное давление
ГИ – геморрагический инсульт
ДТЧ – декомпрессивная трепанация черепа
ЗЧЯ – задняя черепная ямка
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
МДК – мультидисциплинарная команда
МР – медицинская реабилитация
НВК – нетравматическое внутричерепное кровоизлияние
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ТМО – твердая мозговая оболочка
ЦПД – центральное перфузионное давление
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШКГ – шкала комы Глазго

1.4 Пользователи протокола: ВОП, терапевты, неврологи, анестезиологи-реаниматологи, нейрохирурги.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или; Неконтролируемое исследование или; Мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7 Определение: Субарахноидальное кровоизлияние – это кровоизлияние в заполненное спинномозговой жидкостью пространство между паутинной и мягкой оболочками, называемое подпаутинным пространством [1-5].

1.8 Классификация [1] (УД–В):

Для оценки степени тяжести состояния наиболее часто используют одну из трех классификаций:

1. Первая шкала тяжести состояния была предложена Хантом и Хессом в 1968 [6]:

Степень	Симптоматика
1	Отсутствие выраженной неврологической симптоматики (легкая головная боль, незначительная оболочечная симптоматика)
2	Выраженная головная боль и оболочечная симптоматика без очаговых неврологических симптомов
3	Поверхностные нарушения сознания (сомнолентность, спутанность) при минимальной очаговой неврологической симптоматике
4	Глубокое оглушение, умеренная или выраженная очаговая неврологическая симптоматика
5	Глубокая кома, дещеребрационная симптоматика

2. Шкала Фишера использует классификацию, основанную на визуализации САК при компьютерной томографии [7]. Эта шкала была модифицирована Клаасеном с соавторами с учётом объёма кровоизлияния и наличия крови в желудочках головного мозга [8].

Уровень	Визуализация кровоизлияния
1	Не визуализируется
2	Толщина менее 1 мм
3	Толщина более 1 мм
4	Любая толщина с внутрижелудочковым кровоизлиянием или распространением на паренхиму головного мозга

3. Классификация Всемирной федерации нейрохирургов для оценки тяжести САК использует шкалу комы Глазго (ШКГ) и очагового неврологического дефицита [9].

Уровень	ШКГ	Очаговый неврологический дефицит
1	15	Отсутствует
2	13-14	Отсутствует
3	13-14	Имеется
4	7-12	Имеется или отсутствует
5	<7	Имеется или отсутствует

По этиологии развития кровоизлияния:

- артериальная гипертензия;
- сосудистые аневризмы и артерио-венозные мальформации;
- кавернозные и венозные ангиомы;
- прием антикоагулянтов, антиагрегантов и фибринолитических средств (аспирин, гепарин, варфарин);
- амилоидная ангиопатия;
- тромбоцитопения, гемофилия;
- васкулиты при аутоиммунных заболеваниях;
- циррозы печени;
- наркомания, хронический алкоголизм, ВИЧ;
- болезнь мойя-мойя;
- диссекция артерии.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

Жалобы:

- сильнейшая головная боль (85-100% случаев) с возможной потерей сознания у 50-60% больных;
- тошнота, рвота, светобоязнь;
- частое развитие эмоционального возбуждения;
- подъем АД;
- иногда гипертермии;
- возможны менингеальные симптомы;
- возможны судорожные припадки.

Анамнез:

- относительно молодой возраст больных (25-50 лет);

- начало заболевания внезапное, без предвестников, среди полного здоровья, во время активной, особенно физической деятельности;
- артериальная гипертензия;
- заболевания крови;
- прием антикоагулянтов.

Физикальное обследование:

Общий осмотр:

- бледные кожные покровы;
- холодный пот.

Неврологический осмотр:

Оценка уровня сознания по шкале ком Глазго, при наличии клинической картины субарахноидального кровоизлияния помимо общих клинических исследований необходимо провести оценку тяжести состояния по шкале Hunt-Hess.

Лабораторные исследования:

- общий анализ ликвора: ЦСЖ более или менее интенсивно окрашена кровью в первые дни после САК.

NB! Ксантохромия после центрифугирования ЦСЖ отмечается уже через 12 ч и остается в течение 2-6 нед. Через сутки после САК в ЦСЖ может наблюдаться появление макрофагов и увеличение лимфоцитов.

Инструментальные исследования (УД-А):

- **КТ головного мозга** является предпочтительным методом обследования пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями. КТ не только обнаруживает и оценивает распространённость крови в субарахноидальном пространстве, в теннотриуме, в цистернах головного мозга, в силвиевой щели, но и позволяет получить информацию о наличии вентрикулярного и паренхиматозного компонентов кровоизлияния, отёка и дислокации мозга, состоянии ликворной системы.

Современные компьютерные томографы позволяют также выполнить высококачественное исследование сосудистой системы мозга (КТ - ангиографию), что обеспечивает более чем 90% точность диагностики источника кровотечения (аневризмы, артерио-венозные мальформации головного мозга).

NB! При КТ-диагностике субарахноидального кровоизлияния необходимо учитывать, что информативность метода находится в прямой зависимости от срока выполнения КТ (времени, прошедшего после кровоизлияния), что обусловлено изменением рентгеноконтрастных свойств излившейся крови. Уже через неделю после субарахноидального кровоизлияния кровь в субарахноидальном пространстве видна лишь в половине случаев. В связи с этим при негативных данных КТ больным с клинической картиной субарахноидального кровоизлияния необходима диагностическая люмбальная пункция.

- **МРТ** менее точна в связи с быстрыми изменениями интенсивности сигнала, обусловленными трансформацией молекул гемоглобина в излившейся крови. Магнитно-резонансная томография в режиме FLAIR является выбором диагностики САК при отсутствии возможности провести КТ головного мозга. МРТ с контрастированием, также в режиме TOF MRA проводится для диагностики причины субарахноидального кровоизлияния.
- **Церебральная ангиография**, а также КТ или МРТ ангиография проводятся после верификации диагноза САК методами нейровизуализации, для выявления источника кровоизлияния, в первую очередь мешотчатую аневризму, и принятия решения о проведении операции. По возможности нужно проводить тотальную ангиографию сосудов мозга,

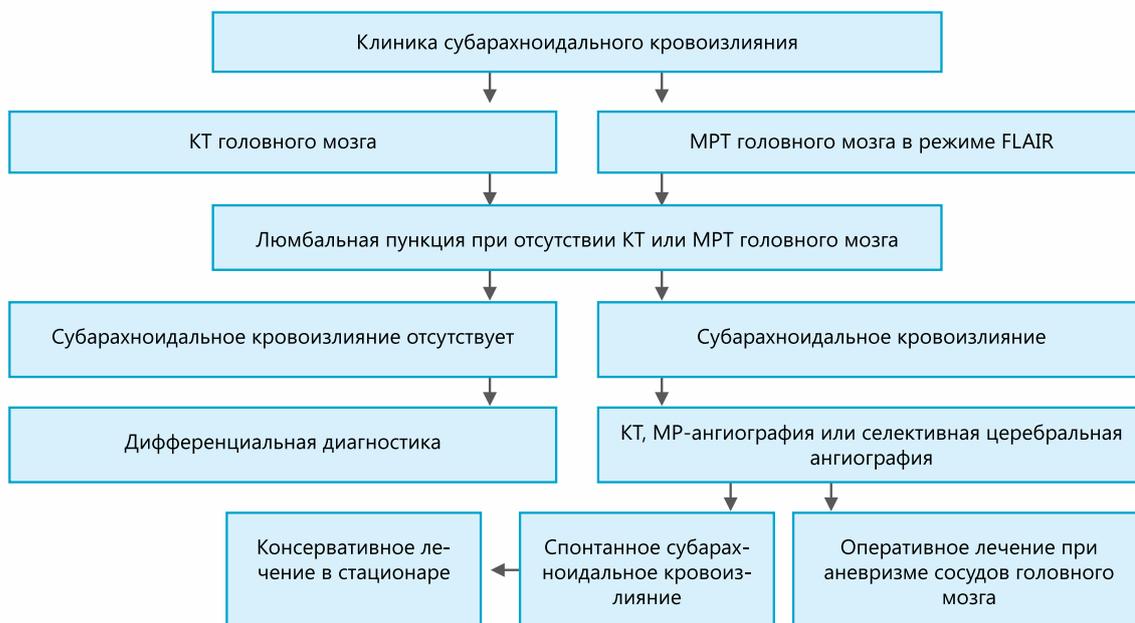
в силу того, что нередко аневризмы бывают множественными. КТ и МРТ ангиография являются малоинвазивными и довольно высокочувствительными методами, но они, как правило, служат дополнением к церебральной ангиографии, так как обладают меньшей чувствительностью.

Также церебральная ангиография может быть использована для диагностики сосудистого спазма. С помощью этого метода можно определить как распространенность спазма на отдельные сегменты артерий каротидного и вертебрального бассейнов, так и степень вазоспазма.

Показания для консультации специалистов:

- консультация терапевта – для диагностики сопутствующих заболеваний и оценки риска оперативного вмешательства по другим нозологиям.

2.1 Диагностический алгоритм:



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [10-12, 16, 17, 24, 26]

Симптомы	Субарахноидальное кровоизлияние	Менингоэнцефалит	Ишемический инфаркт мозга
Предшествующие преходящие ишемические атаки	Отсутствуют	Отсутствуют	Часто
Начало	Внезапное (1-2 мин.)	Острое	Более медленное
Головная боль	Очень сильная	Сильная	Слабая или отсутствует
Рвота	Часто	Часто	Не типична, за исключением поражения ствола мозга
Гипертония	Нечасто	Нечасто	Часто
Сознание	Может быть потеряно мгновенно	Обычно в сознании	Может быть потеряно
Ригидность шейных мышц	Всегда	Всегда	Отсутствует
Гемипарез	Редко; не с самого начала болезни	Редко	Часто с самого начала болезни

Дисфазия	Очень редко	Редко	Часто
Ликвор (ранний анализ)	Всегда кровянистый	Церебральная жидкость вытекает под большим давлением, лимфоцитарный плеоцитоз, нейтрофилез, цитоз превышает 1000 в 1 мкл., повышение содержания белка.	Обычно бесцветный
Кровоизлияние в сетчатку	Может быть	Отсутствует	Отсутствует
Возраст	Чаще в 25-50 лет	Все возрастные категории, чаще молодой	Старше 50 лет
КТ, МРТ-картина	В 1-е сутки в 95% случаев выявляется наличие крови в субарахноидальном пространстве головного мозга. Также можно определить присутствие крови в желудочках мозга, выявить гидроцефалию, наличие и распространенность отека мозга, синдромы отека – дислокации мозга. Аневризмы, артериовенозные мальформации	Односторонние и двусторонние очаговые изменения головного мозга	Признаки очага ишемии головного мозга

3.1 Тактика лечения на амбулаторном уровне: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Диагностированное субарахноидальное кровоизлияние [11, 17, 20, 22, 24, 26].

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

- пациенты с тяжелой формой коагулопатии (врожденные и приобретенные дефициты факторов свертываемости, гипокоагуляции) должны получать необходимые замещающие факторы свертываемости (УД-С);
- рекомендуется коррекция гипергликемии и гипогликемии (УД-С);
- коррекция электролитов крови (УД-С).

Противосудорожная терапия:

- не рекомендуется профилактическое введение противосудорожных препаратов (УД-В);
- коррекция гипертермии у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием должна проводиться с помощью физических методов, нестероидных противовоспалительных средств (УД-С);
- не рекомендуется введение глюкокортикостероидов с целью снижения отека головного мозга (УД-В).

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- общий уход в условиях нейрореанимации или палаты интенсивной терапии инсультного центра. Ведение пациента в блоке нейрореанимации осуществляется в соответствии с принципами базисной терапии инсульта;
- поднятие головного конца кровати на 30 градусов (избегать наклонов и поворотов головы!);
- контроль и обеспечение функционирования жизненно важных функций (дыхание, центральная гемодинамика);
- мониторинг и коррекция уровня оксигенации;
- контроль температуры тела, купирование головной боли ненаркотическими анальгетиками;
- контроль основных параметров гомеостаза;
- контроль за глотанием, раннее энтеральное питание;
- контроль за состоянием мочевого пузыря, кишечника, кожных покровов;
- профилактика и терапия висцеральных осложнений (пневмония, ТЭЛА, тромбоэмболии глубоких вен нижних конечностей, пролежни, пептические язвы и др.).

Показания к ИВЛ:

- угнетение сознания ниже 8 баллов по шкале ком Глазго;
- тахипноэ 35-40 в 1 минуту, брадипноэ менее 12 в 1 минуту;
- снижение pO_2 менее 60 мм рт.ст., а pCO_2 более 50 мм рт.ст. в артериальной крови и жизненная емкость легких менее 12 мл/кг массы тела; нарастающий цианоз (УД-В) [14].

5.3 Медикаментозное лечение [39, 40]:

Принципы консервативного лечения субарахноидального кровоизлияния [15, 26-29]. Основными направлениями консервативной терапии являются предупреждение повторных кровотечений, нормализация АД, профилактика и лечение отсроченной ишемии (ангиоспазма), гипонатриемии, гидроцефалии.

Стратегия 3«Н»:

1. «Н» – управляемая гипертензия
 2. «Н» – гиповолемия
 3. «Н» – гемолилюция
- проведение гипотензивной терапии целесообразно лишь при существенном подъеме систолического АД, составляющие 200/110 мм рт. ст. и более, острой левожелудочковой недостаточности, инфаркте миокарда и расслоении грудного отдела аорты.
 - экстремально высокое АД следует снижать до систолического АД, равного 160-170 мм рт.ст. Снижение систолического АД менее 130-140 мм рт.ст. нецелесообразно.
 - жидкости и электролиты (введение 2,5-3,5 л физиологического раствора в сутки для предупреждения гиповолемии, поскольку она предрасполагает к ишемии мозга), а также в/в введение коллоидных и кристаллоидных растворов с поддержанием гематокрита 30-33%. Уровень ОЦК 8-10 мм рт.ст
 - вазодилататоры, в первую очередь блокаторы кальциевых каналов, нимодипин (УД-А).
 - применение церебральных Са блокаторов, в настоящее время доказанным эффективным церебральным Са блокатором является Нимодипин [16-18, 20, 27, 30, 36].

С первого дня диагностики САК необходимо принимать Нимодипин по следующей схеме: Нимодипин 60 мг каждые 4 часа под контролем уровня артериального давления, 14-21 дней.

Перечень дополнительных лекарственных средств; симптоматическая терапия.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательности
Кальциевый блокатор	Нимодипин	60 мг каждые 4 часа, 14-21 дней	УД - А

5.4 Хирургическое вмешательство

Субарахноидальное кровоизлияние часто встречается вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга – 85%, артериовенозные мальформации сосудов головного мозга обычно приводят к кровоизлиянию в желудочки мозга или паренхиматозно-субарахноидальному кровотечению и редко бывают этиофактором изолированного САК, других причин [19, 21, 22, 26, 29-31].

Цель хирургического вмешательства:

- при аневризмах сосудов обязательное выключение аневризмы из сосудистого русла путем открытой или рентгенэндоваскулярной операции;
- при артериовенозных мальформациях тактика и выбор хирургического вмешательства должны быть решены консилиумом индивидуально для каждого пациента.

Операции делятся (УД-В) [22, 23, 24, 26, 27]:

- открытое
 - микрохирургическое клипирование аневризмы сосудов головного мозга;
 - наружная декомпрессия с пластикой твердой мозговой оболочки;
 - установка вентрикулярного дренажа по Арентду (вентрикулостомия);
 - установка датчика ВЧД.
- рентгенэндоваскулярная операция
 - эмболизация аневризмы головного мозга.

Выбор метода лечения для каждого пациента зависит от различных факторов:

- данных исследований;
- заключения специалистов и консилиума;
- состояния пациента: тяжесть клинических проявлений и сопутствующие заболевания.

Сроки и методы операций (УД-С) [23, 24, 27, 28, 31, 36-38].

- рекомендованное время проведения операции при разрыве аневризмы до 72 часов, так как начало вазоспазма приходится на третьи-четвертые сутки после субарахноидального кровоизлияния и пик вазоспазма отмечается на шестые-седьмые сутки.
- исходы оперативного лечения субарахноидальных кровоизлияний лучше, если они выполняются в течение 3-х суток от момента кровоизлияния до развития вазоспазма.

5.5 Дальнейшее ведение (УД-В)

Первый этап (ранний) медицинской реабилитации – оказание МР в остром и подостром периоде в стационарных условиях (отделение реанимации и интенсивной терапии или специализированное профильное отделение) с первых 12-48 часов при отсутствии противопоказаний. МР проводится специалистами МДК непосредственно у постели больного с использованием мобильного оборудования или в отделениях (кабинетах) МР стационара.

Пребывание пациента на первом этапе завершается проведением оценки степени тяжести состояния пациента и нарушений БСФ МДК в соответствии с международными критериями и назначением врачом-координатором следующего этапа, объема и медицинской организации для проведения МР [11-13]. Последующие этапы МР – смотрите клинический протокол по соответствующему этапу МР.

6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ОПИСАННЫХ В ПРОТОКОЛЕ:

- выключение из кровотока аневризмы или артериовенозной мальформации, явившейся причиной САК, подтвержденное результатами ангиографических исследований (церебральная ангиография, МСКТА, МРА);
- полная стабилизация жизненно важных функций (дыхание, центральная гемодинамика, оксигенация, водно-электролитный баланс, углеводный обмен);
- отсутствие неврологических осложнений (отек головного мозга, судорожный синдром, острая окклюзионная гидроцефалия, церебральный вазоспазм и ишемический инсульт), подтвержденных данными нейровизуализации (КТ, МРТ) и ультразвуковыми методами исследования (ТКДГ);
- отсутствие соматических осложнений (пневмония, ТЭЛА, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, пролежни, язвы, инфекции мочевыводящих путей и др.);
- отсутствие повторных кровоизлияний – нормализация лабораторных показателей (общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови, коагулограмма);
- минимизация неврологического дефицита.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Адильбеков Ержан Боранбаевич – директор Республиканского координационного центра по проблемам инсульта АО «Национальный центр нейрохирургии», врач нейрохирург высшей категории;
- 2) Махамбетов Ербол Таргынвич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением сосудистой и функциональной нейрохирургии АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 3) Жусупова Алма Сейдуалиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой невропатологии с курсом психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астана», врач невропатолог высшей категории;
- 4) Шпеков Азат Салимович – врач нейрохирург хирургического отделения №1 РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан»;
- 5) Кульмирзаев Марат Абдурашитович – врач нейрохирург отделения сосудистой и функциональной нейрохирургии АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 6) Сартаев Борис Валерьевич – врач мобильной бригады санитарной авиации РГП на ПХВ «Республиканский центр санитарной авиации»;
- 7) Мажитов Талгат Мансурович – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интернатуры АО «Медицинский университет Астана», клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Махамбаев Габит Джангильдинович – заведующий отделением нейрохирургии КГП «Областной медицинский центр» УЗ Карагандинской области;
- 2) Акшулаков Серик Куандыкович – президент ОО «Казахская ассоциация нейрохирургов»;
- 3) Нурманова Шолпан Акимкереевна – ОЮЛ «Ассоциация неврологов Республики Казахстан».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Хасанова Д.Р., Данилов В.И., и др. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики. – Казань: Алматы, 2010. – 87 с.
- 2) Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. – Москва: Медицинская книга, 2005. – 247с.
- 3) Хеннерици М. Дж., Богуславски Ж., Сакко Р.Л. Инсульт. – Москва: Медпресс-информ, 2008. – 223 с.
- 4) Давид О., Валерий Ф., Роберт Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям, 2001. – БИНОМ – 671 с.
- 5) Болезни нервной системы. Руководство для врачей// Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, М., 2001, Т.1
- 6) Hunt W, Hess R (1968). «Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms». Journal of Neurosurgery 28 (1): 14–20. PMID 5635959.
- 7) Fisher C, Kistler J, Davis J (2002). «Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning». Neurosurgery 6 (1): 1–9. DOI: 10.1097/00006123-198001000-00001. PMID 7354892.
- 8) Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al (September 2001). «Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited». Stroke 32 (9): 2012–20. DOI:10.1161/hs0901.095677. PMID 11546890.
- 9) Teasdale G, Drake C, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers J (1988). «A universal subarachnoid hemorrhage scale: Report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies». Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 51 (11): 1457. PMID 3236024.
- 10) Виленский Б.С. Инсульт. – СПб, 2000, 330 с.
- 11) Инсульт. Практическое руководство для ведения больных // Ч.П. Варлоу, М.С. Деннис, Ж. ван Гейн и др. Пер. с англ. СПб. 1998 - 629 с.
- 12) Акшулаков С.К., Пазылбеков Т.Т., Махамбетов Е.Т., Смагулов Ф.Х. «Диагностика и тактика хирургического лечения при внутримозговых нетравматических кровоизлияниях». Методические рекомендации. Астана, 2009.
- 13) Акшулаков С.К., Шевелева Н.И., Беляев Р.А., Махамбетов Е.Т., Нургалиев К.Б. «Реабилитация больных с инсультами». Методические рекомендации. Астана, 2009.
- 14) van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ (2007). «Subarachnoid haemorrhage». Lancet 369 (9558): 306–18. DOI: 10.1016/S0140-6736 (07)60153-6. PMID 17258671.

- 15) Клинические протоколы МЗ РК (Протокол №8 от 17.04.2012 г., Экспертный совет МЗ РК) <https://diseases.medelement.com/disease/13725>
- 16) Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2004;25:2315–28.
- 17) van Gijn J, Rinkel JE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001; 124:249–78.
- 18) Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. *J Neurosurg*. 2003;78:548–53.
- 19) Dietrich HH, Dacey RG. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2000; 46:517–30.
- 20) Macdonald RL. Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. *Acta Neurochir*. 2001; S77:7–11.
- 21) Borel CO, McKee A, Parra A, et al. Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003; 34:427–33.
- 22) McGirt MJ, Lynch JR, Blessing R, et al. Serum von Willebrand factor, matrix metalloproteinase-9, and vascular-endothelial growth factor levels predict the onset of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;51: 1128–35.
- 23) Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;4: CD000277.
- 24) Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Joshua B. Bederson, E. Sander Connolly, Jr, H. Hunt Batjer, Ralph G. Dacey, Jacques E. Dion, Michael N. Diringier, John E. Duldner, Jr, Robert E. Harbaugh, Aman B. Patel and Robert H. Rosenwasser, *Stroke* 2009;40:994-1025; originally published online Jan 22, 2009; DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.191395
- 25) Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, Roda JM, Ximénez-Carrillo A; por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN.; Díez-Tejedor E, Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Alvarez-Sabin J, Arenillas J, Calleja S, Casado I, Castellanos M, Castillo J, Dávalos A, Díaz-Otero F, Egidio JA, Fernández JC, Freijo M, Gállego J, Gil-Núñez A, Irimia P, Lago A, Masjuan J, Martí-Fàbregas J, Martínez-Sánchez P, Martínez-Vila E, Molina C, Morales A, Nombela F, Purroy F, Ribó M, Rodríguez-Yañez M, Roquer J, Rubio F, Segura T, Serena J, Simal P, Tejada J.. 2014 Jul-Aug;29(6):353-70. doi: 10.1016/j.nrl.2012.07.009. Epub 2012 Oct 6.
- 26) Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. Suarez, Jose I. MD, FNCS, FANA CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology: October 2015 - Volume 21 - Issue 5, *Neurocritical Care* - p 1263–1287doi: 10.1212/CON.0000000000000217
- 27) Ward MJ, Bonomo JB, Adeoye O, Raja AS, Pines JM. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for evaluation of suspected subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2012 Oct; 19(10):1134-44.
- 28) Washington CW, Vellimana AK, Zipfel GJ, Dacey RG. The current surgical management of intracranial aneurysms. *J NeurosurgSci* 2011 Sep; 55(3):211-31.
- 29) Frontera J. Decision making in neurocritical care. New York: Thieme; 2009.
- 30) Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2003 Jun;34(6):1375-81.
- 31) Wang H, Li W, He H, Luo L, Chen C, Guo Y. 320-detector row CT angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms: comparison with conventional digital subtraction angiography. *Clin Radiol* 2013 Jan; 68(1):e15-20.
- 32) Developing an evidence-based clinical algorithm for the assessment, diagnosis and management of acute subarachnoid hemorrhage: a review of literature. Ranhel C. De Roxas, Ela A. Barcelon, Carissa P. Dioquino-Maligaso; Received: 13 November 2016; Accepted: 09 December 2016; Published: 27 February 2017. doi: 10.21037/jxym.2017.02.11 View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jxym.2017.02.11>
- 33) Connolly ES Jr, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun; 43(6):1711-37. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839. Epub 2012 May 3. PubMed PMID: 22556195.
- 34) Diringier MN, et al; Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011 Sep; 15(2):211-40. doi: 10.1007/s12028-011-9605-9. Review. PubMed PMID: 21773873.
- 35) Edlow JA, Samuels O, Smith WS, Weingart SD. Emergency neurological life support: subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012 Sep; 17Suppl 1:S47-53. PubMed PMID: 22932990.
- 36) Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Joshua B. Bederson, MD, Chair; E. Sander Connolly, Jr, MD, FAHA, Vice-Chair; H. Hunt Batjer, MD; Ralph G. Dacey, MD, FAHA; Jacques E. Dion, MD, FRCPC; Michael N. Diringier, MD, FAHA; John E. Duldner, Jr, MD, MS; Robert E. Harbaugh, MD, FAHA; Aman B. Patel, MD; Robert H. Rosenwasser, MD, FAHA. Downloaded from <http://stroke.ahajournals.org/> by guest on January 19, 2016
- 37) Timing of Surgery for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage NavidGolchin, Seyed Mahmoud RamakHashemi, Enayatollah Abbas Nejad, and ShabnamNoormohamadi Department of Neurosurgery, Firuzgar Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran Received: 7 Jul. 2011; Received in revised form: 15 Aug. 2011 ; Accepted: 15 Nov. 2011
- 38) Clinical Practice Guideline for the Management of Intracranial Aneurysms HaeWoongJeong, MD, 1 Jung HwaSeo, MD,2 Sung Tae Kim, MD,3 CheolKyu Jung, MD,4 and Sang-il Suh, MD5 *Neurointervention*. 2014 Sep; 9(2): 63–71. Published online 2014 Sep 3. doi: 10.5469/neuroint.2014.9.2.63.
- 39) Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. 2012.
- 40) Большой справочник лекарственных средств / под ред. Л. Е. Зиганшиной, В. К. Лепихина, В. И. Петрова, Р. У. Хабриева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 3344 с.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

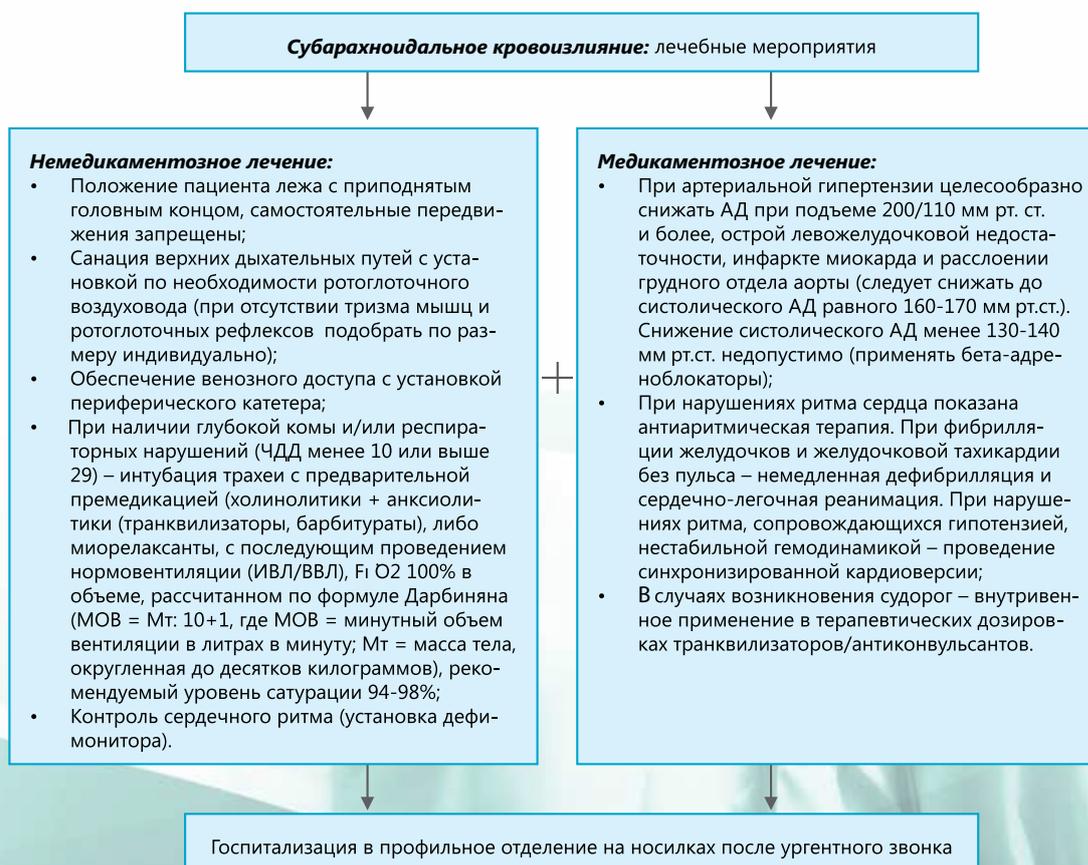
Схема 1

Диагностика САК на догоспитальном этапе:



Схема 2

Субарахноидальное кровоизлияние: лечебные мероприятия



Источник: www.rcrz.kz

УДК: 616.127-005-085

Применение препарата Тромбо АСС у постинсультных больных



У.А. Халилова, В.В. Скворцов – д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам применения препарата Тромбо АСС у постинсультных больных. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то, по данным ВОЗ, в 2000 г. ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 г. в мире от ССЗ умерли 15 млн. человек, и, по прогнозам экспертов, к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн. [13, 14]. Среди ССЗ ведущее место занимают ИБС (51%) и инсульт (27%), развитие которых в основном обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий [19].

Ключевые слова: АСК, инсульт, атеросклероз, Тромбо АСС, атеротромбоз.

U.A. Khalilova, V.V. Skvortsov

VSMU, Volgograd

Trombo ACC use of the drug in post-stroke patients

This article is devoted to the use of Trombo ACC in post-stroke patients.

Keywords: ASA, stroke, atherosclerosis, Trombo ACC, atherothrombosis.

Тромбоцитарные антиагреганты являются одной из самых назначаемых групп препаратов в современной ангионеврологии. Широкое использование данной категории лекарственных средств обусловлено как высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (основная точка их приложения), так и значительной доказательной базой их эффективности [15]. Так, мета-анализ 287 исследований, включавший более 200 000 пациентов с высоким риском тромботических сосудистых событий, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии сократило число случаев нефатального ишемического инсульта (ИИ) на 1/4 (25±3%), а сосудистой смертности – на 1/6 (23±2%) [1].

Вместе с тем, широкий выбор антиагрегантов на отечественном фармацевтическом рынке (как оригинальных препаратов, так и препаратов генериков), недостаточная

информированность врачей практического звена здравоохранения об особенностях и преимуществах назначения того или иного препарата, а также ряд сложных вопросов по поводу резистентности к антиагрегантной терапии [11], выбора оптимальной дозировки антитромбоцитарного препарата у конкретного больного, профилактики возможных осложнений длительного приема антиагреганта обуславливают необходимость обсуждения данной проблемы, особенно в аспекте индивидуализации лечения и профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [8, 9].

Традиционно пользующаяся наибольшей популярностью, в том числе в силу экономических характеристик, ацетилсалициловая кислота (АСК) была впервые получена в 1899 г. [10]. Ведущим в механизме действия АСК является влияние на каскад арахидоновой кислоты

путем ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, метаболизирующей арахидоновую кислоту до эндоперекисей. Ацетилсалициловая кислота необратимо ацетирует ЦОГ-1 (по аминокислотному остатку серина в положении 529) вблизи ее каталитического центра, препятствуя тем самым образованию метаболитов арахидоновой кислоты, и прежде всего такого мощного активатора агрегации тромбоцитов, как тромбоксан A_2 [2, 3].

Следует отметить, что АСК – единственный антиагрегантный препарат, эффективность которого при назначении в остром периоде ИИ подкреплена данными доказательной медицины. Оценке эффективности терапии АСК при ее назначении в первые 48 ч. ИИ посвящено два крупных исследования: IST (International Stroke Trial, 1997) и CAST (Chinese Acute Stroke Trial, 1997) [5, 6]. Сопоставление

результатов этих двух исследований позволило рекомендовать как можно более раннее назначение АСК при ИИ (AHA/ASA, 2007; ESO, 2008) [7]. При этом следует иметь в виду, что, при прочих равных условиях, применение АСК в остром периоде ИИ не является альтернативой тромболитической терапии (AHA/ASA, 2007). Также не рекомендовано применение АСК в первые 24 ч. после проведения тромболизиса (AHA/ASA, 2011; ESO, 2008) [7].

Выбор оптимальной дозировки АСК базируется на представлениях о том, что антитромботический эффект препарата, как было указано выше, связан с необратимой блокадой фермента ЦОГ-1 тромбоцитов и почти полным подавлением продукции тромбоксана A_2 . Особенностью данного фермента является его чрезвычайно высокая чувствительность к действию АСК, которая в десятки раз превышает таковую ЦОГ-2, ответственной за продукцию простаглицлина в эндотелии сосудов. В связи с этим в малых дозах АСК, блокируя только ЦОГ-1 и оставляя интактным другой фермент, вызывает преимущественно снижение продукции тромбоксана A_2 , в то время как уровень простаглицлина, мощного вазодилатора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким [23]. В более же высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов, что, естественно, приводит к одновременному снижению продукции простаглицлина и устранению его благоприятных эффектов на кровяные пластинки и сосудистую стенку. Первый в мировой клинической практике опыт использования малых доз АСК (1 мг/кг массы тела/сут.) у больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии, осуществленный в НИИ неврологии РАМН, показал быстрое и стойкое устранение гиперагрегабельности тромбоцитов вследствие почти 3-кратного снижения изначальной концентрации

тромбоксана A_2 в крови вне зависимости от пола больных и вида ишемического НМК [11, 12]. В исследование были включены пациенты с ТИА и перенесшие ИИ [24]. У больных с сосудистыми поражениями синтез простаглицлина нарушен из-за дисфункции эндотелия сосудов, и, кроме того, АСК ингибирует этот процесс у них в большей степени, чем у здоровых людей. В 1988 г. Т.К. Lee et al. при изучении действия АСК в дозировках 40, 75, 300 и 600 мг/сут. на агрегационные свойства тромбоцитов и содержание эндогенных простаглицлинов у больных с ИИ обнаружили, что оптимальной дозой, оказывающей ингибиторный эффект на тромбоциты и снижение концентрации тромбоксана A_2 , является 75 мг/сут. АСК, в то время как большие дозы приводят к одновременному значительному снижению синтеза простаглицлина, а меньшие не обладают значительным антиагрегантным эффектом [25]. В результате мета-анализа 11 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было установлено, что АСК уменьшает риск инсульта в интервале доз от 50 до 1500 мг/сут., причем низший порог эффективной дозы не определен, но, по мнению E.S. Johnson et al., он может быть ниже 50 мг/сут. [26]. В то же время в мета-анализе исследований, посвященных профилактике цереброваскулярных заболеваний, не выявлено дозозависимого действия АСК [27], однако по результатам мета-анализа 287 исследований показан протективный эффект длительного применения АСК в любой дозе с суммарной редукцией сосудистых эпизодов в среднем на 23% ($p < 0,0001$). При этом наиболее оптимальной признается доза 75–150 мг/сут., однако в случаях с острыми эпизодами возможна начальная нагрузочная доза 150 мг (рис. 3) [1]. Результаты данного исследования легли в основу современных европейских (ESO, 2008) и североамериканских (AHA/ASA,

2011) рекомендаций по использованию антиагрегантной терапии во вторичной профилактике ИИ. В вопросах выбора оптимальных суточных дозировок АСК для профилактики и лечения ИИ немаловажную роль играют ее побочные эффекты [13–16]. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, АСК может оказывать местное (за счет раздражения слизистой оболочки) и системное (за счет уменьшения синтеза простаглицлинов) повреждающее воздействие на слизистую оболочку ЖКТ при пероральном приеме, в том числе с возникновением эрозий и язв, а также с развитием желудочно-кишечных кровотечений. Частота этого осложнения напрямую зависит от суточной дозы препарата [20]. Так, побочное действие АСК на слизистую оболочку ЖКТ снижалось при приеме 300 мг/сут. по сравнению с применением более высоких (1200 мг/сут.) доз АСК и составляло соответственно 31 и 41% для ощущения дискомфорта в области живота и 3,1 и 4,8% для желудочно-кишечных кровотечений [21]. В то же время в исследовании European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2) было показано, что при использовании и низких доз АСК не устраняется полностью ее способность к индукции кровотечений [27, 28]. Следует обратить особое внимание также на тот факт, что при ежедневном приеме высоких доз АСК возможно повышение артериального давления вследствие практически полного подавления синтеза депрессорных простаглицлинов, а также увеличение частоты возникновения геморрагических инсультов. При этом при использовании АСК в малых дозах вероятность геморрагических осложнений уменьшается: так, в исследовании SAPAT частота развития геморрагического инсульта у леченых (75 мг/сут.) и не леченых АСК больных была почти одинаковой [29]. Помимо этого, высокие дозы АСК могут вызывать нарушение функций

печени и почек (например, развитие интерстициального нефрита), аллергические проявления (как после однократного применения, так и после длительного приема), в редких случаях – угнетение лейкопоэза. В последние годы использование АСК довольно часто сопровождается возникновением клинической и лабораторной резистентности, резко ухудшающей антитромботический эффект [30, 31]. В этой связи актуальным является вопрос о поисках путей альтернативного введения препарата. Одним из возможных способов устранения неблагоприятного действия АСК, в частности, на слизистую ЖКТ является использование различных лекарственных форм с кишечнорастворимой оболочкой (Тромбо АСС и др.) [5, 17].

Тромбо АСС – содержит АСК в оптимальных дозировках – 50 мг и 100 мг. Кроме того, таблетка Тромбо АСС покрыта пленочной

кишечнорастворимой оболочкой, благодаря чему она растворяется и начинает «работать» в тонком кишечнике [22]. По данным ряда исследований, применение кишечнорастворимой формы позволяет снизить риск развития осложнений со стороны ЖКТ, что улучшает переносимость препарата при длительной терапии [4].

Тромбо АСС ингибирует (т.е. останавливает) действие фермента ЦОГ-1. Таким образом не образуется тромбосан А₂, который и начинает процесс образования тромба [18]. Тромбосан А₂ не попадает в кровь, тромбоциты не активируются и не склеиваются. Таким образом, нет реакции – нет тромба [32].

Учитывая, что ацетилсалициловая кислота и ее антиагрегантный (т.е. противосвертывающий) эффект известны давно, препаратов ацетилсалициловой кислоты на рынке немало [3].

Однако между ними имеются различия:

- Так, таблетки Тромбо АСС имеют кишечнорастворимую пленочную оболочку. Это позволяет снизить воздействие ацетилсалициловой кислоты на слизистую желудка и уменьшить риск побочных эффектов.
- Препарат выпускается в дозировках 50 и 100 мг, которые подходят для длительного применения.
- Тромбо АСС производится в Австрии, имеет доступную цену при неизменно высоком качестве.

Таким образом, высокая эффективность АСК при ишемических cerebrovasкулярных заболеваниях, особенно с учетом улучшенного профиля ряда новых форм данного антитромботического препарата (Тромбо АСС и др.), делает его универсальным в плане профилактики и лечения [33]. ■

Список литературы

1. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС // РМЖ. – 2009. – №17 (9). – С. 570–575.
2. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // Клиническая фармакология и терапия. – 2004.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2009. – №8 (6). – Прил. 3.
4. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Руководство для врачей. – М.: Универсум паблишинг. – 2001. – 464 с.
5. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2009. – №8 (прил. 6). – 20 с.
6. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 129–135.
7. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors // BMJ. – 1988. – Vol. 296. – P. 313–316.
8. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 233–241.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1763.
10. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 89–95.
11. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1293–1304.
12. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
13. Levin R.I. The puzzle of aspirin and sex // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1366–1368.
14. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 1420–1427.
15. Berger J.C., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 306–313.

16. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2009. – 224 с.
17. Bousser M.-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 27 (Suppl. 3). – P. 12–19.
18. Campbell C.L., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. A systematic review // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 2018–2024.
19. Greving J.P., Buskens E., Koffijberg H., Algra A. Cost effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender and varying cardiovascular risk // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 2875–2883.
20. Goldstein L.B., Bushnell Ch.D., Adams R.J. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 517–584.
21. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
22. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischemic stroke // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1641–1649.
23. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischemic stroke // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1569–1581.
24. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 1240–1249.
25. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 227–276.
26. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008 // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 457–507.
27. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians. Evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* – 2012. – Vol. 141 (2) (Suppl.). – 7S–801S.
28. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 1894–1909.
29. Furie K.L., Goldstein L.B., Albers G.W. et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 3442–3453.
30. Shireman T.I., Howard P.A., Kresowik T.F., Ellebeck E.F. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2362–2367.
31. Hallas J., Dall M., Andries A. et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population-based case-control study // *BMJ.* – 2006. – Vol. 333. – P. 726–728.
32. Toyoda K., Yasaka M., Iwade K. et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. A prospective, multicenter, observational study // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39. – P. 1740–1745.
33. Lip G.Y. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anti-coagulation // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336. – P. 614–615.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Тромбо АСС®

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «03» 05 2017 года №N008054

Торговое название

Тромбо АСС®

Международное непатентованное на- звание

Ацетилсалициловая кислота

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой 75 мг

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество – ацетилсалициловая кислота 75 мг, **вспомогательные вещества**: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, крахмал картофельный, **состав оболочки**: тальк, триацетин, кополимер кислоты метакриловая – этилакрилат (1:1) 30% дисперсия (25,463 мг суспензии соответствует 7,639 мг сухой субстанции)

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой белого цвета, без линии риса, практически без запаха.

Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов исключая гепарин. Ацетилсалициловая кислота.
Код АТХ В01АС06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

При применении препарат всасывается в тонком кишечнике, так как имеет оболочку, устойчивую к действию желудочного сока. Максимальные уровни препарата в плазме наблюдаются через 3 часа после его применения.

Распределение ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салициловой кислоты в тканях и жидкостях организма осуществляется преимущественно пассивной диффузией, которая зависит от уровня pH и концентрации. Поэтому салицилаты накапливаются в тканях с низкими значениями pH. Объем распределения салицилатов зависит от дозы. При употреблении низких (антитромботических) доз он составляет около 0,2 л/кг, что свидетельствует о преимущественно внеклеточном распределении в связи с высоким связыванием с белками плазмы крови – от 89 до 90%.

Тромбо АСС® кишечнорастворимые таблетки биоэквивалентны водному раствору АСК благодаря своей особой лекарственной форме. Период полувыведения продлен с 2 до 4 часов. Салициловая кислота проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

АСК под влиянием ферментов гидролизуется до салициловой кислоты в слизистой оболочке кишечника, но преимущественно в печени. Кроме того, салициловая кислота глюкуронизируется в печени. Вследствие ферментной эстеразной активности, концентрация АСК в плазме быстро падает, тогда как концентрация основного метаболита – салициловой кислоты – повышается и достигает максимума через 4 ч. после приема препарата.

Выведение

При употреблении терапевтических доз АСК, ее первичный метаболит – салициловая кислота обнаруживается в моче, преимущественно в форме глицинового конъюгата (салицилмоочевая кислота – 75%), а также в виде эфира и эфирных глюкуронидов (от 5 до 10% и как свободная салициловая кислота 10%).

Повышение pH мочи, например, при инфузии бикарбоната, значительно повышает выведение салицилатов (в 5–10 раз).

Фармакодинамика

АСК является анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим средством, которое также предотвращает агрегацию тромбоцитов. Это увеличивает время кровотечения.

При назначении низких доз (30–300 мг) основным механизмом действия АСК является инактивация фермента циклооксигеназы, в результате чего нарушается синтез простагландинов, простаглицлинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты. Необратимое нарушение синтеза тромбоксана А₂ в тромбоцитах обуславливает антиагрегантное действие АСК. Кроме того, АСК бло-

кирует реакцию освобождения тромбоцитов, в результате которой выделяется большое количество субстанций, также способных вызвать агрегацию тромбоцитов таких, как АДФ (аденозиндифосфат), серотонин, фактор активации тромбоцитов и др. В дозах 30–300 мг АСК эффективно ингибирует тромбообразование на поврежденном эндотелии сосудистой стенки, предотвращая рост тромботического тромба. Таким образом, проявляется антитромботическое действие АСК направленное на профилактику и лечение заболеваний, связанных с повышенной агрегацией тромбоцитов. Препарат улучшает функции тромбоцитов у пациентов с церебрально-васкулярными заболеваниями, периферическими заболеваниями артерий, ишемической болезнью сердца (в том числе инфаркте миокарда) и другими сосудистыми заболеваниями. Кроме того, АСК уменьшает явления тромбозов и снижает количество рестенозов у пациентов после операций на сердце.

Показания к применению

- острая и хроническая ишемическая болезнь сердца
- первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острый коронарный синдром у людей старше 50 лет, при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение (ИМТ>30), курение, пожилой возраст)
- профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов

Способ применения и дозы

Таблетки Тромбо АСС®, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи в одно и то же время суток.

Прием АСК в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой пленочной оболочкой, снижает ее побочное действие на слизистую оболочку желудка. Для сохранения целостности пленочного покрытия таблетку не рекомендуется делить.

Острая и хроническая ишемическая болезнь сердца

150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно.

Острый инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия

150–450 мг как можно скорее после появления первых симптомов.

Профилактика повторных тромбозов

150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно.

Пациенты старше 50 лет

Первичная профилактика, при наличии особого риска развития сердечно-сосудистых болезней: 75 мг ежедневно.

При нарушении функции печени или почек может быть необходима коррекция дозы.

Побочные действия

Неблагоприятные побочные реакции распределены в следующем порядке, с учетом частоты возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не часто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$)

Очень часто:

- удлиненное время кровотечения
- ингибирование агрегации тромбоцитов
- изжога, кислотный рефлекс, боль в животе

Часто:

- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея, боли в животе, а также небольшие кровотечения из желудочно-кишечного тракта (микрорывотечения))
- геморрагический диатез
- головная боль
- бронхоспазматический эффект у пациентов с астмой
- эритема и эрозии в верхних отделах желудочно-кишечного тракта
- бессонница

Нечасто:

- скрытое кровотечение
- вертиго (головокружение), сонливость
- звон в ушах
- одышка
- язвы и кровотечения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, рвота кровью, мелена (черный стул)
- аллергические реакции – крапивница, ангионевротический отек (ангионевротический отек чаще

развивается у больных, страдающих аллергией)

- анафилактические реакции

Редко:

- повышение значений трансаминаз и щелочной фосфатазы
- анемия (при длительном лечении), гемолиз (при наличии врожденного дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы)
- внутримозговые кровотечения
- дозозависимая обратимая потеря слуха и глухота
- желудочно-кишечные кровотечения тяжелой степени в верхней части желудочно-кишечного тракта, перфорация
- нарушение функции почек
- гипогликемия
- геморрагический васкулит

Очень редко:

- гипопротромбинемия (при высоких дозах), тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия, агранулоцитоз, апластическая анемия
- стоматит, эзофагит, образование язв в нижней части желудочно-кишечного тракта, стеноз, колит, обострения воспалительных заболеваний кишечника
- пурпура, эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
- дозозависимый обратимый токсический гепатит, связанный с различными вирусными заболеваниями (грипп А и В, ветряная оспа)

Возможно:

- синдром Рейе

Противопоказания

- известная или подозреваемая гиперчувствительность к салицилатам, к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) или к любому из вспомогательных веществ
- кровоизлияние в головной мозг
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, желудочно-кишечное кровотечение
- склонность к кровоточению, геморрагический диатез (дефицит витамина К, нарушение свертываемости крови, гемофилия, тромбоцитопения)
- нефролитиаз, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 0,2 мл/с (10 мл/мин.))
- тяжелые нарушения функции печени
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП
- тяжелая сердечная недостаточность
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- беременность I и III триместр, период лактации
- детский возраст до 18 лет
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг и более в неделю

Лекарственные взаимодействия

Следует избегать одновременного использования следующих нижеперечисленных препаратов:

Метотрексат

Возможный механизм: уменьшенный клиренс метотрексата.

Эффект: токсичность метотрексата (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, нефротоксичность, изъязвление слизистых оболочек).

Ингибиторы АПФ

Возможный механизм: ингибирование синтеза простагландинов.

Эффект: снижение эффективности ингибиторов АПФ.

Ацетазоламид

Возможный механизм: повышенная концентрация ацетазоламида может привести к диффузии салицилатов из плазмы крови в окружающие ткани.

Эффект: токсичность, вызванная ацетазоламидом (усталость, вялость, сонливость, спутанность сознания, гиперхлоремический метаболический ацидоз) и токсичность, вызванная салицилатами (рвота, тахикардия, гиперпное, спутанность сознания).

Пробенецид, сульфинпиразон

Возможный механизм: пробенецид и высокие дозы салицилатов (>500 мг) взаимноблокируют эффект обоих препаратов, влияя на выведение мочевой кислоты.

Эффект: снижение экскреции мочевой кислоты.

Одновременное применение следующих препаратов требует осторожности

Клопидогрел, тиклопидин

Комбинация клопидогреля и АСК обладает

синергичным эффектом, поэтому с этой комбинацией связан повышенный риск кровотечений. Необходима осторожность при назначении данной комбинации.

Антикоагулянты: варфарин, фенпрокумон
Возможный механизм: уменьшают продукцию тромбина, что приводит к непрямому снижению активности тромбозитов (антагонист витамина К).
Эффект: повышенный риск кровотечения.

Абсиксимаб, тирофибан, эптифибати
Возможный механизм: ингибируют рецепторы гликопротеина IIb/IIIa на тромбоцитах.

Эффект: повышенный риск кровотечения.
Гепарин
Возможный механизм: уменьшает продукцию тромбина, что приводит к непрямому снижению активности тромбоцитов.

Эффект: повышенный риск кровотечения.
Если два или более из вышеуказанных средств применяются вместе с АСК, это может привести к синергичному эффекту с увеличением ингибирования активности тромбоцитов и в результате повышается риск геморрагического диатеза.

НПВП и ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб)
Возможный механизм: аддитивное желудочно-кишечное раздражение.

Эффект: повышение риска желудочно-кишечного кровотечения.

Ибупрофен
Одновременно применение ибупрофена ингибирует необратимую агрегацию тромбоцитов, вызванную АСК. Лечение ибупрофеном у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний может ограничивать кардиопротекторное действие АСК.

Пациенты, принимающие АСК один раз в день для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, и те, кто время от времени принимает ибупрофен, должны принимать АСК, по крайней мере, за 2 часа до приема ибупрофена.

Фуросемид
Возможный механизм: ингибирование проксимального канальцевого выведения фуросемида.

Эффект: снижается мочегонный эффект фуросемида.
Хинидин

Возможный механизм: аддитивный эффект на тромбоциты.

Эффект: удлиненное время кровотечения.
Спиронолактон

Возможный механизм: модифицированный эффект ренина.

Эффект: снижение эффективности спиронолактона.
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Возможный механизм: аддитивное раздражение желудочно-кишечного тракта.

Эффект: повышение риска желудочно-кишечного кровотечения.
Вальпроат

Возможный механизм: АСК изменяет связывание и метаболизм вальпроата.

Эффект: вальпроатная токсичность (угнетение центральной нервной системы, проблемы желудочно-кишечного тракта).

Комбинация может потребовать корректировку дозы вальпроата.

Кортикостероиды
Возможный механизм: аддитивное раздражение желудочно-кишечного тракта и увеличение почечного клиренса или метаболизма салицилатов.

Эффект: повышение риска желудочно-кишечных язв и субтерапевтическая концентрация салицилата в плазме.

Противодиабетические препараты
Возможный механизм: аддитивный гипогликемический эффект.

Эффект: гипогликемия
Антациды
Возможный механизм: повышение почечного клиренса и снижение почечного всасывания (в связи с повышением pH мочи).

Эффект: снижение эффекта АСК.
Вакцина против ветряной оспы
Механизм: неизвестен.

Эффект: повышенный риск развития синдрома Рейе.
Гинкго билоба
Возможный механизм: гинкго билоба препятствует агрегации тромбоцитов.

Эффект: повышенный риск кровотечения.

Особые указания
Тромбо АСС® следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- анамнестические данные о реакциях повышенной чувствительности на применение НПВП

- прочие аллергические реакции (сопровождающиеся кожными реакциями, сыпью, крапивницей)
- бронхиальная астма, сенная лихорадка, отек слизистой оболочки носа (поллиноз), хронические заболевания органов дыхания
- Тромбо АСС® может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции гиперчувствительности
- эрозивно-язвенные и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта вне обострения
- функциональные нарушения со стороны печени или почек
- сопутствующее применение антитромботических препаратов
- гипопротромбинемия в анамнезе
- недостаточность витамина К
- тромбоцитопения
- при совместном применении с антикоагулянтами
- у пациентов страдающих тяжелой формой недостаточности глюкозы-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФД) Тромбо АСС® может индуцировать развитие гемолитической анемии.

Необходимо прекратить прием Тромбо АСС® за 5–7 дней до планируемой хирургической операции, в связи с изменением свертывания крови и повышенным риском кровотечений.

Осторожно принимать в случае: обильного менструального кровотечения, применения внутриматочных контрацептивов.

Тромбо АСС® снижает выделение мочевой кислоты, что может вызвать приступ подагры у пациентов, имеющих предрасположенность к этому заболеванию.

Пациенты с врожденной переносимостью лактозы не должны применять Тромбо АСС®.

При лечении препаратом Тромбо АСС® не рекомендуется употреблять алкоголь, поскольку он повышает риск усиления побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта.

Применение в педиатрии
Существует взаимосвязь между приемом препарата и развитием синдрома Рейе при использовании у детей с определенными вирусными заболеваниями. Риск может быть повышен, при сочетанном применении препаратов, содержащих АСК, однако причинно-следственная связь не была выявлена. Развитие персистирующей рвоты при таких заболеваниях может быть признаком синдрома Рейе.

Синдром Рейе является очень редким заболеванием, которое вызывает поражение мозга и печени и может иметь летальный исход.

Фертильность
Применение АСК может снизить фертильность, в связи с чем не должна использоваться у женщин, желающих забеременеть. Если лечение АСК необходимо, лечение должно быть максимально коротким и доза должна быть как можно более низкой. Воздействие на фертильность является обратимым.

Беременность и лактация
Низкие дозы (до 100 мг/сут.)
Клинические исследования показывают, что дозировки до 100 мг/сут. являются безопасными для использования в акушерстве, требующего специального наблюдения.

Высокие дозы (более 100 мг/сут.)
Первый и второй триместр: Ингибиторы синтеза простагландинов можно применять, только если есть строгие показания, и доза должна быть как можно низкой, а срок лечения как можно более коротким.

Третий триместр: назначение АСК свыше дозы 100 мг в день могут вызывать у плода:

- сердечно-легочную токсичность (с преждевременным закрытием Баталова протока и легочной гипертензией)
- почечную дисфункцию с последовательным развитием почечной недостаточности и уменьшением амниотической жидкости
- у матери и плода в конце беременности
- увеличение времени кровотечения, как следствие возможной пониженной агрегации тромбоцитов
- подавление сократительной активности матки, что может привести к позднему родам или увеличению продолжительности родов.

В связи с вышеизложенным применение АСК свыше дозы более 100 мг в день противопоказано в III триместре у беременных женщин.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Тромбо АСС® не влияет или влияет незначительно на способность к управлению транспортным средством или проведению работ с движущимися механизмами.

Передозировка

Опасная доза для взрослых: 300 мг/кг.
Как правило, следует различать хроническую передозировку АСК, сопровождающуюся нарушениями преимущественно со стороны нервной системы, такими как сонливость, головокружение, спутанность сознания или тошнота (отравление салициловой кислотой или её соединениями), и острое отравление.

Симптомы острого отравления: тяжелое нарушение кислотно-щелочного баланса. Даже при терапевтических дозах может возникать респираторный алкалоз на фоне учащенного дыхания. Он компенсируется повышенным выделением гидрокарбоната почками, поэтому pH крови остается в нормальном диапазоне значений. При токсических дозах такая компенсация является недостаточной, поэтому pH крови и концентрация гидрокарбоната снижаются. Значения pCO₂ крови могут оставаться в норме. Внешние признаки указывают на клиническую картину метаболического ацидоза. На самом деле такие проявления являются сочетанием респираторного и метаболического ацидоза, причинами которого являются: нарушение дыхания, вызванное токсическими дозами, кумуляция кислоты, частично по причине пониженной почечной экскреции (серная и фосфорная кислота, а также салициловая, молочная, ацетоуксусная кислота и т.д.), вызванной нарушением углеводного обмена. Кроме того, нарушается электролитный баланс и возникает обширная потеря калия.

Острое отравление легкой или умеренной степени (200–400 мкг/мл): нарушение кислотно-щелочного баланса, возможно нарушение электролитного баланса (например, потеря калия), гипогликемия, сыпь на коже, желудочно-кишечное кровотечение, гипервентиляция, шум в ушах, тошнота, рвота, нарушения зрения и слуха, головная боль, головокружение и спутанность сознания.

Тяжелое отравление (более 400 мкг/мл): возможно развитие бредового состояния, тремора, одышки, повышенного потоотделения, эксикоза, гипертермии и комы.

Летальные отравления: смерть обычно наступает в результате остановки дыхания.

Лечение: выбор лечения при отравлении АСК основан на тяжести, стадии и клинических симптомах отравления. В качестве терапии принимают обычные меры по снижению всасывания активного вещества, контролю водного и электролитного баланса, а также нормализации нарушенной терморегуляции и дыхания.

Первоочередное внимание должно быть уделено мерам, способствующим выведению и нормализации кислотно-щелочного и электролитного баланса. Помимо внутривенного введения растворов бикарбоната и калия хлорида, можно назначить диуретики. Моча должна быть щелочной для повышения степени ионизации салицилатов и снижения канальцевой реабсорбции.

Рекомендуется контроль pH крови, показателя pCO₂, уровня гидрокарбоната, калия и т.д. В тяжелых случаях может потребоваться интенсивная терапия (форсированный щелочной диурез, гемодиализ), прием диализа при судорогах.

Форма выпуска и упаковка

По 10 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 контурные ячейковые упаковки (по 10 таблеток) или 5 контурных ячейковых упаковок (по 20 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

G.L. Pharma GmbH, Industriestraße 1, A-8502 Lannach, Австрия

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «ВАЛЕАНТ», Москва, Россия

Стресс и расстройства адаптации



Е.С. Акарачкова, д.м.н., О.В. Котова, к.м.н.,
С.В. Вершинина, к.м.н., И.В. Рябоконт, к.м.н.,
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

В статье обсуждается современная лечебно-профилактическая тактика, разработанная на основании многолетних исследований, в том числе и собственных, как для помощи в лечении пациентов с клиническими проявлениями стресса, так и для его профилактики.

Каким бы ни был стресс, «хорошим» (эустресс) или «плохим» (дистресс), эмоциональным или физическим (или тем и другим одновременно), воздействие его на организм имеет общие неспецифические черты адаптационного синдрома, который протекает в три стадии: начинается в виде первичной тревоги, сменяется периодом сопротивления и заканчивается истощением.

Стресс: определение

Hans Selye в своей книге «The stress of life» (1956) писал, что «... стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявление ему требования. С точки зрения стрессовой реакции не имеет значения, приятна или неприятна ситуация, с которой мы столкнулись. Имеет значение лишь интенсивность потребности в перестройке или в адаптации...» [1].

В настоящее время стрессорный ответ рассматривается как аллостерический процесс (в основе которого лежит регуляция по принципу обратной связи [2]), модулирующей активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и вегетативной нервной системы для защиты и адаптации организма к стрессу с помощью разнообразных приспособительных реакций как на системном, так и на клеточном уровне [3].



Рис. Проявление стресса и его тотальное влияние

Другими словами, стрессорный ответ, охватывая весь организм человека, влияет на работу головного мозга, а также на эмоции и поведение, что проявляется соматическими телесными симптомами (рис.) [4].

Стресс: последствия хронического стресса

Стресс сам по себе очень важен для выживания. Однако хронический стресс напрямую связан с началом и прогрессированием многих патологических состояний [5]. В условиях длительного влияния стрессорных факторов нарушается эндокринный, гормональный и вегетативный баланс, что приводит к дезадаптации (срыву адаптации) [4]. Дезадаптация определяет развитие негативных психологических

и соматических последствий стресса [6]:

I. Развивается психическое напряжение, повышается уровень бодрствования и сверхконтроль:

- чрезмерные опасения и беспокойство по мелочам, суетливость;
- ощущение взвинченности и пребывание на грани срыва;
- тревожные ожидания, страхи, эмоциональная лабильность;
- инсомния (затруднения при засыпании и прерывистый сон);
- нарушения концентрации внимания и ухудшение памяти.

II. Изменяется работа головного мозга, эндокринной и вегетативной нервной систем:

- в напряженном режиме начинают работать надпочечники,

выбрасывая кортизол и адреналин;

- появляются полисистемные симптомы вегетативной дисфункции в сочетании с повышенной утомляемостью;
- нарастает мышечное напряжение, особенно в аксиальной мускулатуре, что сопровождается болью.

При стрессах в 4 раза повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний [7] и в 2 раза – риск боли в спине [8].

Результаты собственных исследований 100 женщин в возрасте от 24 до 51 года, испытывающих хронический эмоциональный стресс, актуализировали возраст-зависимую стрессоустойчивость: после 40 лет стрессоустойчивость значительно ниже, что проявляется в увеличении частоты полисистемных жалоб, выраженности вегетативной дисрегуляции, высоком уровне стресса и низком качестве жизни [9].

В тяжелых ситуациях, когда имеет место чрезмерная болезненная реакция на какое-либо жизненное событие с выраженной дезадаптацией (особенно психологической), пациенту выставляется диагноз «Острая реакция на стресс» (F 43.0), что требует участия врачей-психиатров в установлении причин и подбора адекватной психотропной терапии.

Еще одним из тяжелых проявлений дезадаптации является «Посттравматическое стрессовое расстройство» (F 43.1). Это тяжелое психическое состояние, которое возникает в результате единичной или повторяющихся психотравмирующих ситуаций, как, например, военные действия, тяжелая физическая травма, сексуальное насилие либо угроза смерти.

Стресс: взаимодействие патофизиологических механизмов

В последние годы активно обсуждается роль глутаматергической системы головного мозга и дисфункции N-метил-D-аспартата (NMDA)-рецепторов в патогенезе

Таблица 1. **Препараты, применяемые в терапии стресса и его последствий**

1. Влияющие на активность нейромедиаторов:

- ГАМК: бензодиазепины (типичные, атипичные);
- моноаминергические: антидепрессанты (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСиН);
- анксиолитики с другими механизмами

2. Определяющие работу NMDA-рецептора и повышающие стрессоустойчивость:

- MG2+ (пидолат магния, цитрат магния).

Примечание: СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ТЦА – трициклические антидепрессанты; СИОЗСиН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Таблица 2. **Немедикаментозное лечение стресса**

1. Обучение навыкам преодоления стресса (копинг-стратегия):

- когнитивное реконструирование;
- креативное решение проблемы;
- тайм-менеджмент (умение управлять своим временем, соблюдение режима труда и отдыха);
- умение прощать;
- хобби и занятия творчеством (музыка, рисование и т.д.);
- чувство юмора

2. Релаксационные техники без и с применением биологической обратной связи (БОС):

- прогрессивное расслабление мышц;
- контролируемая сигналом (репликой) релаксация;
- управление стрессом

3. Расширение физической активности

4. Соблюдение режима труда и отдыха

5. Здоровый образ жизни

стресса, когнитивных и эмоциональных нарушений при стресс-связанных расстройствах.

Дисфункция NMDA-рецепторов при стрессе:

1) приводит к повреждениям клеток глии и нейронов префронтальной коры, миндалина, гиппокамп и их связей с нижележащими структурами (таламусом, гипоталамусом, гипофизом, ретикулярной формацией) [10, 11]; 2) универсальна и отражает дезадаптацию на клеточном уровне. Встречается при различных патологических состояниях, например, при окислительном стрессе, дефиците магния, гипергомоцистеинемии, а также позволяет объяснить коморбидность неврологических заболеваний и аффективных рас-

стройств (например, депрессии) [12, 13].

Стресс: лечение и профилактика

Цель – выявить и постараться ликвидировать причины стрессового состояния.

В последующем применение лечебно-профилактической тактики, основанной на принципах персонализированной медицины с использованием традиционных и нетрадиционных методов, позволит активизировать естественные механизмы адаптации и повысить стрессоустойчивость (табл. 1 и 2) [14].

Из ГАМК-эргических препаратов наиболее подходящими можно назвать бензодиазепины. Высоко-

потенциальные бензодиазепины, такие как алпразолам, клоназепам, лоразепам, широко применяются в терапии пациентов с патологической тревогой при хроническом стрессе. Однако по профилю переносимости и безопасности данная группа не является средствами первой линии выбора. Им свойственны быстрое начало действия, они не вызывают обострения тревоги на начальных этапах терапии (в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), но при этом не лишены недостатков, свойственных всем бензодиазепинам: развитие седации, потенцирование действия алкоголя (который часто принимается больными с тревожно-депрессивными расстройствами), формирование зависимости и синдром отмены, а также недостаточное влияние на коморбидные тревоге симптомы. Это обуславливает возможность применения бензодиазепинов только короткими курсами. Поэтому в настоящее время препараты рекомендуются в качестве «бензодиазепинового моста» – в первые 2–3 недели инициального периода терапии антидепрессантами.

Препараты, влияющие на активность моноаминергической передачи, являются приоритетными в выборе фармакотерапии. К современным средствам первого выбора для лечения патологической тревоги относятся антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), т. к. преимущественно дефицит данного нейромедиатора реализует психовегетативные проявления патологической тревоги. СИОЗС характеризуются широким спектром терапевтических возможностей при достаточно высокой безопасности при длительной терапии. Однако, несмотря на все свои положительные стороны, СИОЗС имеют и ряд недостатков. Среди побочных эффектов отмечаются обострение тревоги, тошнота, головные боли, головокружение в течение первых нескольких недель лечения, а также недостаточная их эффективность у части пациентов.

У пожилых людей СИОЗС могут приводить к нежелательным взаимодействиям. СИОЗС не следует назначать пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), т. к. увеличивается риск гастроинтестинального кровотечения, а также пациентам, принимающим варфарин, гепарин, т. к. усиливается антитромботический эффект с угрозой кровотечения [15].

Интересные перспективы открывает применение биоорганических солей магния как для лечения, так и для профилактики стресса и его последствий. Биоорганические соли магния обладают более высокой способностью усваиваться из желудочно-кишечного тракта и проникать во внутриклеточное пространство по сравнению с неорганическими солями. Одновременный прием с магниофиксаторами (витамин B_6 , B_1 , цитрат, оротат, таурин, карнитин и др.) повышает усвоение магния [14]. Ионы Mg^{2+} являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, возбуждаемых при любом стрессе (эмоциональном, физическом, химическом, в т. ч. и в результате гипоксии и ишемии клетки), а также контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для Ca^{2+} , Na^+ , K^+ . На фоне терапии транквилизаторами индуцированная дефицитом магния гипервозбудимость ГГНО с клиническими проявлениями патологической тревоги регрессирует [16]. В ряде российских исследований также была продемонстрирована связь тревожных расстройств и вегетативной дисфункции с дефицитом магния. На фоне применения магнийсодержащих препаратов в терапевтической дозе, покрывающей суточную потребность в магнии, устойчивость организма к стрессу возрастала [14, 17, 18].

Установлено, что дефицит магния, во-первых, вызывает активацию NMDA-рецепторов в сочетании с открытием кальциевых каналов, что приводит к нейрональному повреждению и дисфунк-

ции, которые могут клинически выражаться не только в виде тревоги, но и депрессии [19]. Низкое содержание магния в пище приводит к повреждению белков головного мозга и биохимических путей, содействуя дисрегуляции при аффективных расстройствах [20].

Во-вторых, приводит к увеличению интенсивности транскрипции кортикотропин-релизинг-фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и повышению содержания адренкортикотропного гормона в плазме крови, что сенсibiliзирует ГГНО, и при стрессе индуцирует развитие патологической тревоги, которая клинически выражается в тревожном поведении со спектром симптомов вегетативной дистонии [16].

Также известно, что стресс, активируя ГГНО, приводит к увеличению выброса адреналина и кортизола надпочечниками. Гиперкатехоламинемия формирует дисгомеостаз кальция и магния на клеточно-тканевом уровне, обуславливая значительные внутриклеточные потери магния. Даже у здоровых людей с нормальным содержанием магния в организме при мощном стрессорном воздействии уже на следующие сутки будет выявляться дефицит магния в тканях и резкое повышение его содержания в моче с клиническими симптомами резкой астении и подавленного настроения [16, 21].

Особое значение приобретает дефицит магния с позиции нарушений работы митохондрий и синтеза нуклеиновых кислот РНК и ДНК, концевые участки которых (теломеры) необходимы как для поддержания целостности генома, так и для сдерживания клеточного старения [22]. Установлено, что активность фермента теломеразы (добавляющей фрагменты ДНК) магниезависима. Повышение активности ГГНО и катехоламинов приводит к избыточной потере клетками внутриклеточного Mg^{2+} . На фоне дефицита магния и высокой катехоламиновой активности в результате дестабилизации ДНК нарушается ее репликация и транс-

крипция, что приводит к укорочению теломера, нарушению синтеза белка и функции митохондрий и, как следствие, к старению и смерти клетки [23].

Стресс: продолжительность курсового лечения

До сих пор определение продолжительности курсового лечения не теряет своей актуальности. Это связано с недостатком информации об оптимальном сроке лечения и отсутствием стандартов длительности терапии пациентов с проявлениями хронического стресса. Важно, что короткие курсы длительностью 1–3 месяца чаще приводят к последующему обострению, чем длительные (6 месяцев и более). Учитывая подобные сложности, для практикующего врача рекомендована следующая схема терапии:

- через 2 недели от начала использования полноценной терапевтической дозы СИОЗС необходимо оценить начальную эффективность и наличие побочных эффектов от лечения. В этот период возможно применение «бензодиазепинового моста»;
- при хорошей и умеренной переносимости, а также при признаках положительной динамики в состоянии пациента необходимо продолжить терапию сроком до 12 недель и обязательное введение немедикаментозного лечения (табл. 2);
- через 12 недель следует решать вопрос о продолжении терапии или поиске альтернативных методов. Цель терапии – достижение ремиссии, которую можно определить как отсутствие симптомов тревоги (и/или депрессии) с возвращением к состоянию, которое было до начала заболевания. Например, в большинстве рандомизированных контролируемых исследований за абсолютный критерий ремиссии принят балл по шкале Гамильтона ≤ 7 .

В свою очередь, для пациента наиболее важным критерием ремиссии является улучшение настроения, появление оптимистического настроения, уверенность в себе и возвращение к нормальному уровню социального и личного функционирования, характерного данному человеку до начала заболевания. Таким образом, если пациент все еще отмечает остаточные симптомы тревоги или депрессии, врачу необходимо приложить дополнительные усилия для достижения поставленной задачи;

- биоорганические соли магния применяются длительно, так, например, в исследовании эффективности магния при резистентной к трициклическим антидепрессантам депрессии терапия составила 12 месяцев [19]. Эффективность терапии оценивается так же, как и при лечении СИОЗС, – через 8–12 недель;
- ведение пациентов с резистентными состояниями врачами общей практики нежелательно. В данных ситуациях необходима помощь врача-психиатра или психотерапевта. В этой связи четких рекомендаций не существуют. Однако в условиях отсутствия специализированной помощи и имеющейся необходимости рекомендуется переход на антидепрессанты с другим механизмом действия (трициклические антидепрессанты (ТЦА) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН)). В случае резистентности к СИОЗС рекомендуется присоединение бензодиазепинов или малых нейролептиков [14, 15].

Тактика отмены лекарственной терапии

Отмена базисного препарата зависит, в первую очередь, от психологического настроения пациента. Отмена препарата может проис-

ходить резко, так называемый «обрыв» лечения. Однако при наличии у больного страха перед отменой длительно принимаемого средства сама отмена препарата может вызвать ухудшение состояния. В подобных ситуациях рекомендуют постепенную отмену (градуированная отмена) или перевод пациента на «мягкие» анксиолитики, в том числе растительные средства [16, 17].

Стресс: современные немедикаментозные лечебно-профилактические подходы

Обучение по применению релаксационных методик и модификации образа жизни (табл. 2).

Наряду с психотерапией и релаксационными методиками из немедикаментозных методов правильный отдых и соблюдение режима сна помогут повысить адаптационные возможности.

Потребность во сне индивидуальна. Стрессы часто приводят к инсомнии, что делает необходимым соблюдение правил гигиены сна.

1. Следовать биологическим часам:

- соблюдать регулярность засыпания и пробуждения с помощью будильника;
- избегать отклонения времени пробуждения по выходным дням более 2 часов;
- стараться спать не менее 7–8 часов;
- заниматься физкультурой не позже, чем за 3 часа до сна.

2. Расслабляться и спать:

- избегать возбуждающей или волнующей активности незадолго до отхода ко сну;
- избегать деятельности, требующей высокого уровня концентрации непосредственно перед сном;
- находясь в постели, избегать интеллектуальной деятельности (размышления, планирования, воспоминания);
- сексуальная активность рекомендуется.

3. Остерегаться сильнодействующих веществ и агрессивного окружения:

- избегать приема таких продуктов, как алкоголь, табак, кофеин и любых других веществ, действующих на центральную нервную систему;
- сделать так, чтобы кровать была удобной, а матрас, простыня и одеяло соответствовали температуре окружающей среды;
- обеспечить темноту и тишину в спальне, а также температуру воздуха около 24 °С (от 17 до 27 °С).

Регулярная физическая активность позволит снять напряжение, повысить адаптацию и стрессоустойчивость.

Лицам моложе 40 лет рекомендуется физическая активность в виде интервальных тренировок (циклические смены умеренной и интенсивной нагрузки в течение 30–40 мин) с частотой 3–7 дней в неделю.

Это могут быть ходьба, бег, велосипедные или лыжные прогулки по пересеченной местности, групповые игры, борьба, теннис, тренировки в плавательном бассейне, ритмичные танцы, аквааэробика и другие виды фитнеса.

Лицам старше 40 лет на начальном этапе рекомендуется ежедневная ходьба в течение 40–60 минут со скоростью 5 км/час. По мере адаптации к нагрузкам и тренированности можно переходить к интервальным видам тренировок [16].

Независимо от возраста ритмичные виды физических нагрузок рекомендуется чередовать с занятиями релаксационной направленности: йога, пилатес, стрейчинг и другие виды статодинамического стрейчинга с частотой 1–2 раза в неделю, что также позволит укрепить опорно-связочный аппарат [26, 27].

Любая физическая нагрузка в тренировочном режиме должна быть регулярной и строиться по принципу:

- 10–15 мин разминка в легком и умеренном темпе;
- 20–30 мин активных нагрузок;

- 10–15 мин окончание упражнений в легком темпе.

До занятий за 1,5–2 часа и 2 часа после занятий должен быть полноценный прием пищи, сбалансированной по количеству потребляемых углеводов, жиров и белков, в том числе и в виде специально разработанных спортивных белково-углеводных питательных смесей.

Если человек голоден или от последнего приема пищи прошло более 2 часов, к физическим нагрузкам он не допускается во избежание обмороков и других последствий метаболического стресса [16].

Общие рекомендации по базовому аэробному кардиотренингу

Занятия должны проводиться под контролем сердечного ритма с помощью нагрудного или запястного кардиодатчика на кардиотренажере (беговая дорожка, велотренажер, эллипс, степпер или гребной тренажер).

Целевая зона пульса определяется при фитнес-тестировании или при стандартном обследовании.

Также целевые зоны пульса у лиц без нарушений кардиоритма возможно определить с помощью общепринятой формулы по методу Карвонена, где субмаксимально допустимый уровень пульса – величина, полученная при вычитании из 220 возраста (в годах).

В последующем вычисляется уровень пульса в зависимости от предполагаемой нагрузки в 60–80%. Например, для человека в возрасте 40 лет низкий уровень нагрузки в 60–65% составит: $(220 - 40 \text{ лет}) \times 60 / 100$ или $(220 - 40) \times 65 / 100$.

В итоге, целевой уровень пульса будет в пределах 108–117 уд./мин. Это так называемый базовый пульс, для достижения тренировочной пульсовой зоны необходимо тренироваться на 80% от субмаксимального пульса, что для человека в возрасте 40 лет будет составлять 144 уд./мин [14, 26].

Принципы питания

Регулярные физические занятия должны сопровождаться правильным и здоровым питанием.

Ухудшение качества и состава современной пищи, избыточное потребление жирной, сладкой, соленой пищи изо дня в день негативно влияют на организм. Эти влияния постоянны и гораздо мощнее снижают стрессоустойчивость по сравнению с другими факторами. Питательные вещества, витамины и микроэлементы должны поступать в организм с пищей. Их соотношение должно быть сбалансировано, что позволяет таким образом обсуждать профилактику стресса и его последствий. Однако в ситуации хронического стресса, особенно у жителей мегаполисов, пищевая дотация оказывается недостаточной, что диктует назначение лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок к пище (БАД), обладающих высокой биодоступностью.

Физические нагрузки, низкокалорийная диета, обогащенная магнием, одинаково стимулируют выработку никотинамидадениндинуклеотида (НАД) – одного из главных переносчиков энергии в клетке, что продлевает жизнь клеткам и является основой Anti-age терапии [27].

Заключение

Стресс – это общая (неспецифическая) реакция организма на физическое или психологическое воздействие, нарушающее его гомеостаз (постоянство внутренней среды), а также измененное (преимущественно, возбужденное) состояние нервной системы и организма в целом. Клинические проявления дезадаптации усугубляются по мере старения организма, что отражает снижение стрессоустойчивости.

Представленная лечебно-профилактическая тактика позволяет повысить приспособительные (адаптационные) возможности и стрессоустойчивость, вернуть организму нарушенное равновесие со средой. ■

Список литературы:

1. Selye H. What is stress? // *Metabolism*. 1956; 5: 525–530.
2. Марри Р., Греннер Д., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах. Т. 2. Пер. с англ. М.: Мир, 1993. 415 с., илл.
3. McEwen B. S. Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders // *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1032: 1–7.
4. Hellhammer D. H., Hellhammer J. Stress: the brain-body connection/volume editors, Dirk H. Hellhammer, Juliane Hellhammer. Key issues in mental health, 2008; ISSN 1662–4874; p. 174.
5. Munhoz C. D., Garcia-Bueno B., Madrigal J. L. M. et al. Stress-induced neuroinflammation: mechanisms and new pharmacological targets // *Braz J Med Biol Res*. 2008, 41: 1038–1046.
6. Lucini D., Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view // *Eur J Intern Med*. 2012; 23 (4): 295–301.
7. Bacon S. L., Campbell T. S., Arsenault A., Lavoie K. L. The impact of mood and anxiety disorders on incident hypertension at one year // *Int J Hypertens*. 2014; 2014: 953094. doi: 10.1155/2014/953094. Epub 2014 Feb 2.
8. Matsudaira K., Konishi H., Miyoshi K., Isomura T., Inuzuka K. Potential risk factors of persistent low back pain developing from mild low back pain in urban Japanese workers // *PLoS One*. 2014; Apr 8; 9 (4): e93924. doi: 10.1371/journal.pone.0093924. ECollection 2014.
9. Акарачкова Е. С. с соавт. Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин // *Проблемы женского здоровья*. 2013, № 3, т. 8, с. 25–32.
10. McEwen B. S., Magarinos A. M. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders // *Hum Psychopharmacol*. 2001, Jan; 16 (S1): S7-S19.
11. McEwen B. S., Morrison J. H. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course // *Neuron*. 2013, Jul 10; 79 (1): 16–29.
12. Marsden W. N. Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression // *Med Hypotheses*. 2011, Oct; 77 (4): 508–528.
13. Costa-Nunes J. I., Zubareva O., Aгазъо-Correia M., Valenza A., Schroeter C. A., Pawluski J. L., Vignisse J., Steinbusch H., Hermes D., Phillipines M., Steinbusch H. M., Strekalova T. Altered emotionality, hippocampus-dependent performance and expression of NMDA receptor subunit mRNAs in chronically stressed mice // *Stress*. 2014, Jan; 17 (1): 108–816.
14. Акарачкова Е. С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012. 48 с.
15. Акарачкова Е. С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике // *Лечащий Врач*. 2010, № 10, с. 60–64.
16. Sartori S. B., Whittle N., Hetzenauer A. et al. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment // *Neuropharmacology*. 2012; 62 (1): 304–312.
17. Акарачкова Е. С., Вершинина С. В., Котова О. В., Рябоконт И. В. Основы терапии и профилактики стресса и его последствий у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. 2013, т. 12, № 3, с. 38–45.
18. Громова О. А., Калачева А. Г., Сатарина Т. Е. и др. Влияние препарата Магне В6 на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психо-эмоциональных нагрузках // *Трудный пациент*. 2008; 12: 27–32.
19. Eby G. A., 3rd, Eby K. L. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis // *Med. Hypotheses*. 2010; 74 (4): 649–660.
20. Whittle N., Li L., Chen W. Q., Yang J. W., Sartori S. B., Lubec G., Singewald N. Changes in brain protein expression are linked to magnesium restriction-induced depression-like behavior // *Amino Acids*. 2011; 40 (4): 1231–1248. doi: 10.1007/s00726-010-0758-1.
21. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине // *Трудный пациент*. 2010; 8: 35–38.
22. Zhang M. L., Tong X. J., Fu X. H. et al. Yeast telomerase subunit Est1 p has guanine quadruplex-promoting activity that is required for telomere elongation // *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2010; 17 (2): 202–209.
23. Rowe W. J. Correcting magnesium deficiencies may prolong life // *Clin. Interv. Aging*. 2012; 7: 51–54.
24. Mishra N., Mishra V. N. Exercise beyond menopause: Dos and Don'ts // *J Midlife Health*. 2011. Jul; 2 (2): 51–56.
25. Cramer H., Lauche R., Langhorst J., Dobos G. Effectiveness of yoga for menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012: 863–905.
26. <http://www.briancalkins.com/HeartRate.htm>.
27. Tsvetkov P., Myers N., Eliav R., Adamovich Y., Hagai T., Adler J., Navon A., Shaul Y. NADH Binds and Stabilizes the 26 S Proteasomes Independent of ATP // *J Biol Chem*. 2014, Mar 4.

Мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации инсульта

В рамках симпозиума компании «Такеда» обсуждались принципы лечения и реабилитации пациентов в остром периоде инсульта с позиций доказательной медицины, международной практики и российского опыта. Рассматривались вопросы нейрореабилитации, актуальность интегративного подхода, направленного на усиление реабилитационного потенциала пациентов, перенесших инсульт. На примере оригинального препарата Цераксон® оценивалась рациональность применения оригинальных препаратов и дженериков.



Современные принципы лечения ишемического инсульта

О.И. Виноградов – д.м.н.

Из всех органов наиболее чувствителен к ишемии головной мозг. Заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Олег Иванович ВИНОГРАДОВ напомнил, что оптимальный объем мозгового кровотока составляет 500 мл на 100 г/мин. При снижении мозгового кровотока до 20% от нормальной величины (>10 мл/100 г/мин.) происходит необратимое поражение клеток. Мозговая ткань погибает уже через пять минут, образуя зону некроза. Вокруг зоны некроза формируется зона ишемической полутени, или пенумбра (скорость кровотока >20 мл/100 г/мин), в которой клетки сохраняют структурную целостность, но не функционируют. Если поражения в зоне некроза необратимы, то нейроны в зоне ишемической полутени в первые шесть часов с момента катастрофы можно спасти. Именно на это направлены терапевтические мероприятия в период острого инсульта.

На современном этапе лечение ишемического инсульта включает в себя пять направлений: неспецифическую терапию, специфическое лечение (реканализацию, нейропротекцию), профилактику и лечение осложнений (неврологических, терапевтических), раннюю вторичную профилактику инсульта и раннюю реабилитацию.

Цель базисной, или неспецифической, терапии инсульта – стабилизировать витальные функции и оптимизировать гемостаз путем:

- обеспечения адекватной респираторной функции;
- лечения кардиальной патологии;
- коррекции артериального давления;
- коррекции водно-электролитного баланса;
- обеспечения нутритивной поддержки;
- стабилизации уровня глюкозы в крови;
- нормализации температуры тела.

Специфическое лечение предусматривает реканализацию мозговых артерий с помощью медикаментозной реперфузии (системного или селективного тромболитика) либо механического удаления тромба методом тромбо- или эмболоэкстракции. Результаты исследований по успешному применению системного тромболитика в виде постоянных инфузий в течение 60 минут в период трехчасового терапевтического окна изменили подходы к лечению острого инсульта, что нашло отражение в международных клинических рекомендациях. Европейская организация по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation) в 2009 г. рекомендовала проводить системный внутривенный тромболитик (с помощью rt-PA в дозе 0,9 мг/кг (максимум 90 мг) 10% – болюсно, 90% – в виде постоянной инфузии в течение 60 мин) пациентам с ишемическим инсультом в пределах трехчасового терапевтического окна (класс I, уровень доказательности A).

Однако на практике по такой схеме внутривенный тромболитический препарат получали небольшое количество больных острым ишемическим инсультом. Мета-анализ трех исследований (ECASS-I, ECASS-II, ATLANTIS) продемонстрировал, что вероятность потенциального эффекта от тромболитической терапии сохраняется в течение 4,5 час. [1]. Этот вывод нашел подтверждение в исследовании ECASS-III. Было установлено, что системный тромболитический препарат эффективен в первые 4,5 час. от развития инсульта при сопоставимом с плацебо профиле безопасности [2]. Полученные результаты дали основание расширить показания для проведения тромболитической терапии. Так, в 2013 г. Американская ассоциация по борьбе с инсультом (American Stroke Association) уже рекомендовала проводить системную тромболитическую терапию больным ишемическим инсультом в период до 4,5 час. от начала развития заболевания.

О.И. Виноградов привел клинический случай, подтверждающий эффективность проведения своевременного системного тромболитического препарата. Пациентка С., 67 лет. 4 июня 2006 г. в 13.30 у нее остро развились расстройство речи и правосторонний гемипарез. В 15.50 она поступила в приемное отделение Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. Компьютерная томография головного мозга позволила исключить геморрагический инсульт. В 16.25 пациентке начали проводить системный тромболитический препарат: в течение одной минуты было введено 7,5 мг rt-PA в/в болюсно, затем в течение 60 минут – 67,5 мг rt-PA. В 16.40 появились движения в ноге и купировался сенсорный элемент афазии. В 17.05 появились движения в руке и вербальная продукция, парез в ноге – 4 балла. В 17.25 полностью восстановилась сила в правой ноге, парез в руке – 3 балла, сохранялась невыраженная моторная афазия, сумма баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья

США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) снизилась с 11 до 6. Спустя 24 часа была выполнена компьютерная томография головного мозга: геморрагическая трансформация свидетельствовала о реканализации окклюзированной левой средней мозговой артерии. Магнитно-резонансная ангиография артерий виллизиева круга подтвердила восстановление кровотока по левой средней мозговой артерии. Внутриаггивный тромболитический препарат показан пациентам с ишемическим инсультом вследствие окклюзии средней мозговой артерии, которые имеют выраженный неврологический дефицит и находятся в шестичасовом терапевтическом окне. К преимуществам внутриаггивного тромболитического препарата можно отнести использование меньших доз тромболитического препарата, доставку тромболитического препарата непосредственно к месту окклюзии и более высокую частоту реканализации по сравнению с внутривенным тромболитическим препаратом.

Докладчик привел пример успешного применения селективного тромболитического препарата.

Пациент Ж., 53 года. 22 января 2009 г. в 11.20 остро развились расстройство речи и правосторонний гемипарез. Спустя 4 час. 20 мин пациент был доставлен в приемный покой. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий продемонстрировало стеноз левой внутренней артерии 80%. Поскольку время для проведения системного тромболитического препарата было упущено, пациенту назначили селективный тромболитический препарат. С помощью ангиографии определили место расположения тромба и осуществили реканализацию адгезированной артерии.

Одним из новых методов лечения пациентов с ишемическим инсультом является тромбэкстракция, когда эндоваскулярная терапия осуществляется при помощи стентаретривера. Она предназначена для больных ишемическим инсультом без грубых нарушений сознания, но с довольно тяжелым двигательным дефицитом. Тромбэкстракция, как и тромболитический препарат,

оцениваются международным экспертным сообществом как наиболее эффективные.

О.И. Виноградов проиллюстрировал этот тезис клиническим примером. Пациент Д., 48 лет. 20 октября 2015 г. у пациента развились сенсомоторная афазия, правосторонний гемипарез и гемигипестезия. Через 3 часа 20 минут он был доставлен в Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова. Из анамнеза: в марте 2015 г. перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (с полным восстановлением), была верифицирована постоянная форма фибрилляции предсердий, рекомендован прием новых оральных антикоагулянтов, которые пациент принимал нерегулярно, а потом одновременно принял несколько таблеток. Биохимический анализ крови показал высокий уровень креатинина – 114 мкмоль/л. Показатели коагулограммы также были неблагоприятными: международное нормализованное отношение – 4,02, протромбиновое время – 47,2, протромбиновый индекс – 12,2. Такому пациенту проведение тромболитической терапии противопоказано. Ангиография головного мозга продемонстрировала окклюзию средней мозговой артерии. Больному провели тромбэкстракцию – с помощью стента Solitaire удалили тромб из мозговой артерии. В результате была достигнута реканализация средней мозговой артерии.

Далее О.И. Виноградов рассмотрел возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. Нейропротекция включает в себя фармакологические и немедикаментозные воздействия с целью повышения жизнеспособности нейронов в неблагоприятных условиях. Опираясь на результаты исследований, докладчик проанализировал эффективность ряда нейропротективных лекарственных средств – цитиколина, блокаторов кальциевого канала, антагонистов глутамата, антиоксидантов – в плане улучшения исходов болезни.

Исследование INWEST продемонстрировало, что раннее назначение нимодипина приводит к худшим исходам инсульта, что, предположительно, связано с антигипертензивным эффектом препарата [3].

Данные рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности блокатора NMDA-рецепторов показали, что функциональное состояние пациентов в группе, получавшей терапию магнием в 12-часовом терапевтическом окне, было сопоставимо с состоянием пациентов в группе плацебо, однако смертность в группе лечения была выше [4].

Не улучшает исход инсульта терапия антагонистами глицина – систематический обзор исследований, посвященных использованию антагонистов глутамата у больных инсультом, не обнаружил увеличения благоприятных исходов после лечения и снижения уровня смертности [5].

Антиоксиданты улучшали функциональное состояние у пациентов с ишемическим инсультом в первый месяц, однако результаты

нивелировались к исходу третьего месяца ($p > 0,05$) [6].

Согласно исследованию CASTA, в котором оценивалась эффективность Церебролизина в сравнении с плацебо, статистически значимые различия между исследуемыми группами отсутствовали [7]. По мнению лектора, причины провала исследования заключались в выборе неадекватного терапевтического окна, отсутствии целенаправленного отбора пациентов, использовании заведомо недостаточных дозировок препарата и т.д. Одним из эффективных нейропротекторов считается цитиколин (Цераксон®). Цитиколин – это донатор холина в процессе синтеза ацетилхолина и незаменимый метаболит в биосинтезе фосфолипидов – основных компонентов клеточных мембран. Результаты исследования динамики объема инфаркта головного мозга на фоне применения препарата Цераксон® показали значимое снижение прироста объема очага инфаркта по сравнению с плацебо [8]. Полное восстановление в группе терапии препаратом Цераксон® 2000 мг/сут. в течение трех месяцев

наблюдалось достоверно ($p = 0,0043$) чаще в сравнении с группой плацебо (27,9 против 20,2%). Следует подчеркнуть, что частота неблагоприятных исходов была существенно меньше в группе лечения, чем в группе плацебо (54,6 против 64,7%).

Эффективность цитиколина (препарата Цераксон®) изучалась в исследовании ICTUS, в которое были включены пациенты и с тромболитической терапией в анамнезе, и без нее. Наибольшая эффективность цитиколина отмечалась у пациентов старшей возрастной группы со среднетяжелым инсультом, которым ранее не проводился тромболизис [9]. Обновленный мета-анализ 2016 г. продемонстрировал, что назначение препарата Цераксон® пациентам после инсульта ассоциируется с более достоверным достижением благоприятного исхода заболевания. Это преимущество наиболее выражено в группе ранее не получавших тромболитическую терапию пациентов, которым препарат назначался в течение первых 24 часов после инсульта [10].



Реабилитационный потенциал у больных с инсультом. Оценка, сохранение, расширение

А.Н. Комаров – доцент, к.м.н.

Доцент кафедры неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Александр Николаевич КОМАРОВ напомнил, что медико-социальная реабилитация – комплексный процесс. Его цель – свести к минимуму функциональные последствия поражения центральной нервной системы и негативное влияние заболевания на жизнь больного и ухаживающих за ним лиц, помочь больному стать более самостоятельным.

С учетом современных запросов в медико-социальной реабилитации (эффективность, применение современных незатратных приемов, а также ограниченность во времени и финансовых ресурсов) хорошо зарекомендовал себя мультидисциплинарный подход. Он предусматривает участие не только невролога, но и врача по лечебной физкультуре, терапевта, психотерапевта, психолога, инструктора по труду, травматолога-ортопеда, уролога, хирурга, физиотерапевта.

По мнению докладчика, оценка состояния здоровья пациента должна основываться на Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, которая использует несколько моделей (медицинскую, социальную и биопсихосоциальную), реализуемых в течение реабилитационного процесса в стационаре.

В настоящее время допустимо проводить определение степени нарушения функций по функцио-

нальному классу (ФК), при этом используются два критерия – степень нарушения функции и возможность ее компенсации с помощью медико-технических средств. Различают следующие функциональные классы:

- ФК-0 – нет нарушения функций;
- ФК-1 – имеются легкие нарушения функций (25%), которые компенсируются полностью;
- ФК-2 – умеренное нарушение функций (25–50%), не компенсируется с помощью вспомогательных средств;
- ФК-3 – значительное нарушение функций (51–75%), некомпенсируемое или слабо компенсируемое;
- ФК-4 – резко выраженное и полное (свыше 75%) нарушение функций, которое не компенсируется.

В рамках этого формируются несколько уровней восстановления нарушенных функций: первый уровень – истинное восстановление, второй уровень – компенсация функций, третий уровень – реадaptация/приспособление к дефекту.

При разработке индивидуальной программы реабилитации следует учитывать все факторы, способные повлиять на течение восстановительного процесса. Реабилитационный прогноз формируется исходя из реабилитационной способности пациента, состояния его организма и наличия мотивации. Реабилитационные цели устанавливаются индивидуально для каждого больного и корректируются в процессе реабилитации. Все это вместе формирует реабилитационный потенциал. Задача специалистов – расширить потенциал для того, чтобы пролечить максимальное количество пациентов в реабилитационных центрах. Этому могут помешать спастичность, боль, патологические установки, одиночество, депрессия у пациента, а также непрофессионализм медицинских работников и экономические трудности. Помочь в решении проблемы может быстро

оформление группы инвалидности, что позволит консолидировать усилия медицины и социальной защиты, подключить государственные гарантии для реабилитации пациента с нарушением функций.

В последнее время большое значение на постгоспитальном этапе реабилитации пациентов после инсульта придается принципам подготовки к реабилитационному процессу, или прекодиционирования. Они включают обеспечение техническими средствами и создание безбарьерной среды, профессиональный уход, интермиттирующую гипоксию, коррекцию ограничений, медикаментозный «допинг», функциональное питание. Прерывистая гипоксия – новый метод тренировки, реабилитации и терапии. Кратковременное воздействие умеренных степеней гипоксии стимулирует аэробный обмен в большинстве органов и тканей, повышает общую неспецифическую резистентность организма к нагрузкам, способствует развитию адаптации к различного рода неблагоприятным воздействиям. Доказано, что острая ежедневная интермиттирующая гипоксия совместно с минимальной физической нагрузкой достоверно улучшает скорость и выносливость у больных с поражением центральной нервной системы. Важную роль играют профилактика спастичности и лечение положением, правильный подбор диет-столов с формированием гиполипидемического меню и оптимизацией основных строительных и энергетических компонентов для профилактики остеопороза.

Существенную пользу в быстрой и безопасной подготовке к реабилитационному процессу приносят мобильные реабилитационные бригады, организованные в рамках государственного контракта. Основная задача мобильных бригад – проведение индивидуализированной комплексной реабилитации для формирования эргономичного трансфера, достижения бытовой и социальной независимости, интеграции в социум

пациентов с выраженными ограничениями в передвижении и самообслуживании. Курс комплексной реабилитации включает:

- разработку и применение индивидуальных программ с учетом выявленных противопоказаний;
- формирование реабилитационного диагноза с учетом оценки реабилитационного потенциала и ограничивающих факторов;
- коррекцию реабилитационного лечения;
- проведение индивидуальной и дифференцированной реабилитации с использованием качественных средств ухода, индивидуального мультидисциплинарного подхода и наиболее эффективных методов для достижения максимальной эффективности.

Для расширения реабилитационного коридора и повышения общей эффективности реабилитации когнитивных, двигательных и других функций показана терапия препаратами, обладающими нейропротективными, нейрорепаративными свойствами. А.Н. Комаров представил результаты исследования по оценке эффективности нейропротективной терапии цитиколином (препарат Цераксон®) на этапе амбулаторной реабилитации у пациентов, перенесших церебральный инсульт более полутора лет назад, с двигательными и координаторными нарушениями, а также у пациентов с психопатологическими нарушениями.

В исследование были включены 57 пациентов в возрасте от 41 до 72 лет ($57,3 \pm 9,7$ года). По данным выписок и результатам невровизуализации, 82,5% пациентов перенесли ишемический инсульт, 17,5% – геморрагический инсульт. Тяжесть инсульта варьировалась от 2 до 15 баллов по шкале NIHSS, функциональный исход – от 4 баллов по модифицированной шкале Рэнкин, индекс мобильности составлял 2–4 балла.

Путем простого распределения участники исследования были раз-

делены на две группы. Пациенты группы сравнения (n=36) получали интермиттирующую гипоксию по тренинг-схеме и базисную терапию (антигипертензивные, антиагрегантные средства и пр.). Пациенты не принимали ноотропные или сосудистые средства. Пациенты основной группы (n=21) дополнительно за 21 день до предполагаемого курса получали интермиттирующую гипоксию по тренинг-схеме и за десять дней Цераксон® в дозе 1000 мг/сут. перорально. Пациенты продолжали прием препарата в течение 30 дней на фоне медицинской реабилитации. Следует уточнить, что цитиколин не относится к препаратам с преимущественным действием на рецепторы возбуждающего типа, не провоцирует су-

дорожные приступы и обладает удовлетворительным профилем безопасности.

Через месяц лечения был проведен статистический анализ, результаты которого подтвердили эффективность и безопасность применения препарата Цераксон® для расширения реабилитационного потенциала. По окончании курса амбулаторной реабилитации был зарегистрирован регресс жалоб в обеих группах, при этом наибольшая межгрупповая разница была достигнута по таким показателям, как головокружение (38,9 в группе сравнения и 28,6% в основной группе), метеочувствительность и нарушение походки (41,7 и 33,3% соответственно). Анализ динамики неврологической симптоматики по

шкале NIHSS показал преимущество в группе, получавшей Цераксон®, по сравнению с группой контроля. Нейропротективная терапия препаратом Цераксон® на этапе амбулаторной реабилитации сопровождалась увеличением доли пациентов с хорошим функциональным исходом по шкале Рэнкин в 1,3 раза (с 22,2 до 28,6%), а также уменьшением доли тяжелой инвалидизации в 2,9 раза (с 13,9 до 4,8%).

Резюмируя вышесказанное, А.Н. Комаров констатировал, что комплексное прекондиционирование достоверно ускоряет восстановление самообслуживания и повышает выносливость пациентов с поражением центральной нервной системы на третьем этапе реабилитации.



Быть, а не казаться. Оригинальный цитиколин (Цераксон®), путь создания, доказательная эффективность применения

М.В. Пчелинцев – доцент, к.м.н.

Оригинальным считается лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических и клинических исследований. По словам доцента кафедры фармакологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, к.м.н. Михаила Владимировича ПЧЕЛИНЦЕВА, оригинальный препарат Цераксон® (цитиколин) обладает самой широкой доказательной базой среди нейропротекторов. Доказательная база препарата представлена доклиническими фармакодинамическими, фармакокинетическими и токсикологи-

ческими исследованиями, клиническими исследованиями фаз I–III, мета-анализами и систематическим обзором.

Цитиколин является органическим веществом, которое относится к группе нуклеотидов – биомолекул, играющих важную роль в клеточном метаболизме. По сути, цитиколин – незаменимый предшественник фосфатидилхолина, основного фосфолипида всех клеточных мембран, в том числе нейрональных. Холин также принимает участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин выступает донором холина в процессах его синтеза. Экзогенный цитиколин позволяет экономить запасы холина в организме, тормозить распад мембранных фосфолипидов, улучшать передачу нервного импульса.

Впервые на его уникальные свойства обратили внимание еще в 1950-е гг., когда Е.Р. Kennedy из Гарвардского университета обнаружил, что цитидин-5-дифосфохолин – природный предшественник биосинтеза фосфолипидов [11]. В 1981 г. L.A. Horrocks и соавт. продемонстрировали позитивное влияние цитиколина при церебральной ишемии и по результатам исследований запатентовали этот эффект [12].

В доклинических исследованиях токсичность препарата изучалась на моделях животных при однократном введении цитиколина разными путями. При введении доз цитиколина, эквивалентных дозам холина, вызывающим холинергические кризы, каких-либо признаков токсичности не отмечалось.

Введение цитиколина 2000 мг/кг внутрь в течение 14 дней хорошо переносилось [13, 14].

Цитиколин назначали кроликам-альбиносам (800 мг/кг) в фазе органогенеза, признаков материнской или эмбриофетальной токсичности выявлено не было.

Оценка кинетики цитиколина в клетках головного мозга крыс при внутривенном введении продемонстрировала его способность наращивать концентрацию в течение 48 часов.

В экспериментальных работах на моделях гипоксии и ишемии было показано, что цитиколин эффективно воздействует на большинство звеньев ишемического каскада, благодаря чему были определены основные нейропротективные механизмы препарата. Цитиколин активирует биосинтез фосфатидилхолина и предотвращает его катаболизм из нейронных мембран. Он тормозит активность фосфолипаз, не допуская формирования свободных радикалов, препятствует процессам окислительного стресса и апоптоза, модулирует дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию. Обнаруженные нейропротективные механизмы позволили выделить три основных фармакодинамических эффекта цитиколина: нейропротективный, влияние на нейромедиаторы и нейрорегенераторный (рис.).

Комплексный эффект цитиколина позволяет применять его в различных ситуациях: в острый период инсульта и восстановительный период, а также при черепно-мозговых травмах и когнитивных нарушениях различного генеза.

Клиническая эффективность и безопасность цитиколина изучались в многочисленных исследованиях фаз I–III.

Цель клинических исследований фазы I, которые проводятся на здоровых добровольцах, – выяснить переносимость и безопасность препарата, его фармакокинетику и биодоступность. Так, в клиническом исследовании фазы I с участием 12 здоровых доброволь-

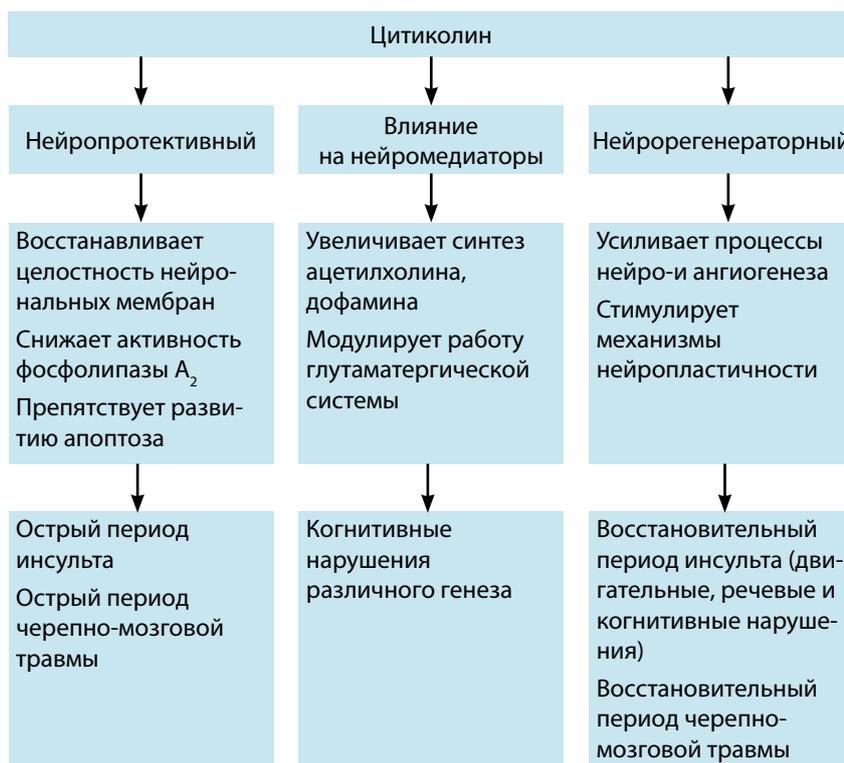


Рисунок. Комплексное действие цитиколина

цев переносимость цитиколина при приеме внутрь 600 или 1000 мг в сутки в течение пяти дней определялась как хорошая, только в нескольких случаях имели место головные боли [15]. Оценка фармакокинетики цитиколина показала, что после всасывания препарат распадается на холин и цитидин, которые в последующем участвуют в синтезе медиаторов фосфатидилхолина, а также в синтезе фосфолипидов клеточных мембран [16].

В другом исследовании был проведен анализ нежелательных явлений у 2817 пожилых пациентов, принимавших цитиколин. Нетяжелые побочные эффекты в виде диареи и периодических болей в эпигастрии отмечались лишь в 5% случаев [17]. Исследования фазы II проводятся на популяции пациентов 100–300 человек с патологией, для лечения которой и разрабатывался препарат. Пациенты отбираются по жестким критериям включения. На этом этапе необходимо получить доказательства эффективности нового препарата, подобрать оптимальные дозу и схему приема для исследований фазы III.

М.В. Пчелинцев охарактеризовал три основных клинических исследования фазы II для цитиколина. В двойном слепом исследовании фазы II с участием 165 пациентов с инсультом цитиколин в дозе 1000 мг/сут. превосходил плацебо в восстановлении моторной функции нижних конечностей и способствовал реабилитации после гемиплегии [18]. Во втором двойном слепом исследовании цитиколин назначали в дозе 750 мг/сут. в течение десяти дней, не позднее чем через 48 часов после развития инсульта [19]. Наблюдение за пациентами в течение трех месяцев показало, что цитиколин эффективнее плацебо устранял моторный дефицит ($p < 0,05$), мышечную гипертонию ($p < 0,03$), способствовал восстановлению походки ($p < 0,02$), улучшению динамики изменений на ЭЭГ и показателей психометрических тестов ($p < 0,05$). В третьем двойном слепом исследовании было продемонстрировано положительное влияние перорального приема цитиколина 500 мг/сут. в течение шести недель на ишемические очаги в головном мозге у пациентов с мозговым инфарктом [20].

Клинические исследования фазы III – рандомизированные исследования на больших группах пациентов (1000–3000). На этом этапе важно подтвердить эффективность и безопасность препарата для определенного показания в определенной популяции пациентов. Кроме того, может изучаться зависимость эффекта от дозы. Комплексный эффект цитиколина был подтвержден клиническими исследованиями фазы III. Ретроспективный анализ результатов рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показал, что у пациентов с умеренным или тяжелым инсультом лечение цитиколином увеличивало вероятность полного восстановления, при этом серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не отмечалось [21].

В масштабном многоцентровом исследовании 899 пациентов получали лечение цитиколином в дозе 2000 мг в сутки в течение шести недель. Было продемонстрировано достоверное снижение инвалидизации спустя три месяца после терапии цитиколином [22].

Таким образом, оригинальный препарат Цераксон® (цитиколин) прошел все необходимые доклинические исследования и все фазы клинических исследований. Цераксон® зарегистрирован и используется в странах Европы, Азии, Южной Америки, России для лечения мозгового инсульта, черепно-мозговой травмы, когнитивных нарушений. Цераксон® – единственный нейропротектор, включенный в Европейские рекомендации по лечению инсульта.

Как известно, после регистрации препарата вслед за тремя фазами клинических исследований наступает очередь фазы IV. На этом этапе проходит сбор дополнительной информации об эффективности и безопасности препарата на достаточно большой популяции, проводится оценка таких параметров, как сроки лечения, взаимодействие с другими лекарственными средствами, анализ применения у больных разных возрастных групп и т.д.

В отношении цитиколина были проведены два основных мета-анализа и один систематический обзор. Мета-анализ десяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (4420 пациентов с ишемическим инсультом) подтвердил тот факт, что цитиколин увеличивает вероятность полного восстановления после инсульта на 30% в сравнении с плацебо [23]. Мета-анализ 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (2706 пациентов с черепно-мозговой травмой) показал, что цитиколин способствует достижению полной независимости пациентов [24]. Кокрановский систематический обзор 14 рандомизированных клинических исследований (1336 пациентов с когнитивными нарушениями) продемонстрировал, что цитиколин способствует уменьшению когнитивных и поведенческих нарушений [25].

Далее М.В. Пчелинцев остановился на такой проблеме, как оригинальные препараты и дженерики. В настоящее время в России около 80% объема рынка лекарств составляют воспроизведенные препараты малоизвестных фирм, не имеющих устойчивой репутации в мире. Далеко не всегда дженерики соответствуют оригинальным препаратам, к тому же уровень доказательности эффективности дженериков по сравнению с оригинальными препаратами минимальный. Не случайно в настоящее время разрабатывается комплекс мер по инвентаризации Государственного реестра лекарственных средств на предмет выявления дженериков, эффективность и терапевтическая безопасность которых не подтверждены исследованиями, с последующим их поэтапным исключением из реестра.

Дженерики препарата Цераксон® никогда не испытывались в крупных доказательных исследованиях. Кроме того, трудности в изучении биоэквивалентности дженериков препарата Цераксон® обусловлены тем, что цитиколин является природным соединением, постоянно находящимся в организ-

ме человека. Stereoизомерный состав молекул цитиколина в дженериках различных производителей отличается, что может влиять на терапевтическую активность.

Противостояние и одновременно сосуществование оригинальных и дженерических лекарственных средств на фармацевтическом рынке будут продолжаться, поэтому в основе выбора врачом препарата для медикаментозной терапии должна лежать уверенность в его доказанной эффективности и безопасности. По мнению М.В. Пчелинцева, использование оригинального препарата Цераксон® позволяет врачу быть уверенным в полной реализации фармакодинамических эффектов препарата и, следовательно, в потенциально успешном лечении широкого круга неврологических заболеваний, при которых он применяется.

Заключение

Ведение больных с инсультом подразумевает комплекс мероприятий, направленных на снижение летальности в остром периоде инсульта, функциональной зависимости пациента, частоты рецидивов, профилактики и своевременное лечение когнитивных нарушений. Крайне важным подходом считается оптимальная терапия с помощью нейропротекторов. Наиболее изученным из этого класса препаратов является цитиколин (Цераксон®), который обладает самой внушительной доказательной базой. Такие основные фармакодинамические эффекты препарата Цераксон®, как нейропротективный, нейрорегенераторный и влияние на нейромедиаторы, позволяют применять его при различной патологии центральной нервной системы – в острый период инсульта и восстановительный период, при черепно-мозговых травмах и когнитивных нарушениях различного генеза. Высокая клиническая эффективность и безопасность оригинального препарата Цераксон® позволили включить его в Европейские и Североамериканские рекомендации по лечению инсульта. ■

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

Торговое название:

Цераксон®.

Международное непатентованное название:

Цитиколин.

Лекарственные формы:

1) Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг/4,0 мл, 1000 мг/4,0 мл, 2) Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг, 3) Раствор для приема внутрь 10 г/100 мл 30 мл во флаконе или 10 г/100 мл 10 мл в пакете.

Показания к применению:

1) *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения:* инсульт, острая фаза и его неврологические осложнения; травматическое повреждение головного мозга и его неврологические осложнения. 2) *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, раствор для приема внутрь* (10 г/100 мл 30 мл, во флаконе или 10 мл в пакете): инсульт и его последствия; черепно-мозговая травма и ее последствия; когнитивные, чувствительные и двигательные неврологические расстройства, вызванные дегенеративными изменениями и сосудистыми нарушениями головного мозга.

Способ применения и дозы:

1) *раствор для внутривенного и внутримышечного введения:* внутривенно назначают в форме медленной внутривенной инъекции (в течение 5 минут) или капельного внутривенного вливания (40–60 капель в минуту). В острый период инсульта и черепно-мозговой травмы лечение начинают с внутривенного введения препарата в дозировке 1000–2000 мг, ежедневно, в зависимости от тяжести заболевания в течение двух недель с последующим переходом на внутримышечное введение 1–2 инъекции (500–2000 мг) в день или прием внутрь курсом до 45–90 дней. 2) *Рекомендованная дозировка таблеток* от 500 до 2000 мг в день (1–4 таблетки), в зависимости от тяжести заболевания. 3) *Ежедневная дозировка раствора для приема внутрь* составляет от 500 до 2000 мг (100 мг – 1 мл) в зависимости от тяжести заболевания. Рекомендуемая кратность приема 2–3 раза в день в течение 6–8 недель. Доза и курс приема препарата могут быть изменены по рекомендации лечащего врача. Препарат может применяться как самостоятельно, так и путем разведения в половине стакана воды (120 мл), во время приема пищи или между приемами пищи.

Побочные действия:

Очень редко (<1/10 000): аллергические реакции, крапивница, экзантема, покраснение кожи вплоть до пурпурного окрашивания, кожный зуд, отеки, возможно развитие анафилактического шока, головная боль, головокружение, галлюцинации, возбуждение, бессонница, повыше-

ние температуры, чувство жара, тремор, диспноэ, тошнота, рвота, диарея, повышение или кратковременное понижение артериального давления.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату, состояния с высоким тонусом парасимпатической нервной системы, недостаточное ферментативное расщепление фруктозы (синдром мальабсорбции) из-за наличия в составе раствора для приема внутрь сорбитола, таблетки не назначают детям в возрасте до 6 лет.

Особые указания.

Применение в педиатрии. В детской практике лекарственный препарат назначают, если ожидаемая польза превосходит возможный риск. *Беременность и период лактации.* Нет достаточных данных об использовании цитиколина у беременных женщин. Препарат назначают, если ожидаемая польза превосходит потенциальный риск.

Лекарственные взаимодействия:

цитиколин усиливает эффекты L-дигидрокси-фенилаланина. Не следует назначать одновременно с лекарственными средствами, содержащими меклофенсонат.

Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

Производитель.

Феррер Интернасьональ С.А., Испания, Joan Buscalla 1-9, 08173 Sant Cugat-del-Valles, Barcelona, Spain/Хуан Бускалла 1-9, 08173 Сант Кугат-дель-Валлес, Барселона, Испания.

Владелец регистрационного удостоверения.

Феррер Интернасьональ С.А., Испания, Gran Via Carlos III, 94, 08028 Barcelona, Spain/Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона, Испания.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство компании «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона (727) 2444004
Номер факса (727) 2444005
Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Список литературы

1. Ringleb P.A., Schellinger P.D., Schranz C., Hacke W. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke: useful or harmful? // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – №5. – P. 1437–1441.
2. Bluhmki E., Chamorro A., Dávalos A. et al. Stroke treatment with alteplase given 3,0–4,5 h. after onset of acute ischaemic stroke (ECASS-III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8. – №12. – P. 1095–1102.
3. Ahmed N., Näsman P., Wahlgren N.G. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – № 6. – P. 1250–1255.
4. Muir K.W., Lees K.R., Ford I. et al. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – №9407. – P. 439–445.
5. Lees K.R. Neuroprotection // *Br. Med. Bull.* – 2000. – Vol. 56. – №2. – P. 401–412.
6. Yamaguchi T., Sano K., Takakura K. et al. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – №1. – P. 12–17.
7. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M. et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – №3. – P. 630–636.
8. Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – №12. – P. 2850–2857.
9. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – №9839. – P. 349–357.
10. Secades J.J., Alvarez-Sabín 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. – Vol. 25. – №8. – P. 1984–1996.
11. Kennedy E.P. Sailing to Byzantium // *Annu. Rev. Biochem.* – 1992. – Vol. 61. – P. 1–28.
12. Horrocks L.A., Dorman R.V., Dabrowiecki Z.M. Therapeutic agents for preventing phospholipid degradation and free fatty acid proliferation. United States Patent. – 1981. – №4386078.
13. Grau T., Romero A., Sacristán A., Ortiz J.A. CDP-choline: acute toxicity study // *Arzneimittelforschung*. – 1983. – Vol. 33. – №7A. – P. 1033–1034.
14. Kanabayashi T., Shiota K., Mizuno M. et al. Toxicological studies on citicoline. Acute and subacute // *Aso Yakuri*. – 1980. – Vol. 20. – P. 109–126.
15. Dinsdale J.R., Griffiths G.K., Castelló J. et al. CDP-choline: repeated oral dose tolerance studies in adult healthy volunteers // *Arzneimittelforschung*. – 1983. – Vol. 33. – №7a. – P. 1061–1065.
16. Lopez-Gonzalez-Coviella I., Agut J., Von Borstel R., Wurtman R.J. et al. Metabolism of cytidine (5^o)-diphosphocholine (CDP-choline) following oral and intravenous administration to the human and the rat // *Neurochem. Int.* – 1987. – Vol. 11. – №3. – P. 293–297.
17. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases // *Arzneimittelforschung*. – 1983. – Vol. 33. – №7a. – P. 1073–1080.
18. Hazama T., Hasegawa T., Ueda S., Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on post-stroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia // *Int. J. Neurosci.* – 1980. – Vol. 11. – №3. – P. 211–225.
19. Goas J.Y., Bastard J., Missoum A. Results after 90 days of stroke treatment with DP-choline, concerning a double-blind trial (in French). Presented at International Symposium: Brain Suffering and Precursors of Phospholipids. Paris; January 18, 1980. – P. 123–128.
20. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // *Ann. Neurol.* – 2000. – Vol. 48. – №5. – P. 713–722.
21. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – №12. – P. 2592–2597.
22. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – №9. – P. 1595–1602.
23. Secades J.J., Alvarez-Sabín 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. – Vol. 25. – №8. – P. 1984–1996.
24. Secades J.J. Citicoline for the treatment of head injury: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // *J. Trauma Treat.* – 2015. – Vol. 4. – №1. ID 227.
25. Floravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 2. CD000269.

Впервые опубликовано в журнале *Журнал «Эффективная фармакотерапия»* № 2/21 2017 г., <http://umedp.ru>

Возможности терапии тревожных расстройств у пациентов со спастической кривошеей



Уральский
федеральный
университет
имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина

В.В. Гусев^{1,2} – к.м.н., вед. науч. сотрудник, зав. неврологическим отделением, О.А. Львова² – д.м.н., вед. науч. сотрудник, К.И. Черешнев¹ – врач-невролог
¹ МАУ ЦГКБ №23, г. Екатеринбург
² ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Дистония представляет собой неврологическое расстройство, которое проявляется насильственным принятием патологических поз и неконтролируемыми движениями некоторых частей тела. Однако сопровождающие эту патологию тревожные нарушения редко принимаются во внимание лечащими врачами. Нами изучены представленность и степень выраженности тревожных расстройств, а также эффективность применения препарата Тералиджен (международное непатентованное наименование алимемазин) у 33 пациентов, проходящих лечение ботулотоксином в связи со спастической кривошеей. Проводилась оценка исходного уровня тревоги и через 30 дней терапии по шкале ситуативной и личностной тревожности Спилберга-Ханина. Средний уровень ситуативной тревожности при первичной оценке распределился в среднем ($n=6$; 18,18%) и высоком ($n=27$; 81,82%) диапазонах и составил $57,64 \pm 16,27$ балла. При оценке личностной тревоги большинство опрошенных – 28 (84,85%) человек имели высокий уровень тревоги, средней и низкой тревожности – 2 (6,06%) и 3 (9,09%) соответственно. После курса противотревожной монотерапии Тералидженем (в дозировке 15 мг/сут.) средний уровень ситуативной тревожности снизился на 18,1%, или 10,43 балла, и составил $47,21 \pm 14,25$ балла. Уровень личностной тревожности за время наблюдения остался без значимых изменений. Проведенный нами анализ свидетельствует о достоверном снижении тревоги у пациентов с дистонией, принимавших препарат Тералиджен.

Ключевые слова: спастическая кривошея, тревожность, коррекция, Тералиджен.

V.V. Gusev^{1,2}, O.A. Lvova², K.I. Chereshev¹

¹ Central City Clinical Hospital №23, Ekaterinburg

² Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg

The possibilities of therapy of anxiety disorders in patients with spastic torticollis

Dystonia is a neurological disorder that manifests itself through the violent acceptance of pathological postures and uncontrolled movements of certain parts of the body. However, anxiety disorders accompanying this pathology are rarely taken into account by the treating physicians. We studied the presentation and severity of anxiety disorders, as well as the effectiveness of the use of the drug Teraligen (international non-patented name alimemazine) in 33 patients treated with botulinum toxin in connection with spastic torticollis. The initial level of anxiety was assessed and after 30 days of therapy on Spielberger-Khanin's scale of situational and personal anxiety. The average level of situational anxiety in the initial assessment was distributed on average ($n=6$, 18,18%) and high ($n=27$, 81,82%) ranges and amounted to $57,64 \pm 16,27$ points. When assessing personal anxiety, the majority of respondents – 28 (84,85%) had a high level of anxiety, medium and low anxiety – 2 (6,06%) and 3 (9,09%) respectively. After a course of anti-anxiety monotherapy Teraligen (at a dosage of 15 mg/day), the average level of situational anxiety decreased by 18,1%, or 10,43 points, and amounted to $47,21 \pm 14,25$ points. The level of personal anxiety during the observation period remained without significant changes. Our analysis shows the ability to effectively reduce anxiety in patients with dystonia, who took the drug Teraligen.

Keywords: spasmodic torticollis, anxiety, correction, Teraligen.

Мышечная дистония – одно из наиболее распространенных экстрапирамидных расстройств движения, занимающее по частоте третье место после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [1, 2]. Дистония представляет собой неврологическую патологию, которая проявляется насильственным принятием патологических поз и неконтролируемыми движениями некоторых частей тела. Термин «дистония» впервые был предложен Б. Оппенгеймером в 1911 г. [1, 3].

Однозначного ответа о причинах возникновения дистонии современная наука пока не дала. Заболевание не имеет специфических патоморфологических, биохимических, электрофизиологических и других диагностических маркеров [2, 4].

Лечение дистонии по-прежнему остается симптоматическим, хотя за последние десятилетия в этом вопросе достигнуты существенные



Рисунок 1. Уровень ситуативной тревожности



Рисунок 2. Динамика среднего уровня СТ в процессе лечения

успехи. Независимо от этиологии ботулинотерапия является основным методом лечения локальных и сегментарных форм мышечной дистонии [5, 6].

Общепризнано, что эмоциональные (в частности, тревожные) нарушения являются состояниями, ассоциированными с цервикальной дистонией [7, 8], однако рутинное измерение уровня тревожности у таких пациентов в настоящее время не рекомендовано [3–5, 7, 9].

Цель данной работы – оценить степень выраженности тревоги (исходный уровень) и изучить эффективность и безопасность медикаментозной терапии препаратом Тералиджен при редукции тревожных расстройств у пациентов, страдающих дистонией и получающих терапию ботулотоксином в амбулаторной практике.

Материалы и методы

Открытое обсервационное исследование 33 пациентов (6 мужчин и 27 женщин) с установленным диагнозом фокальной дистонии (спастической кривошеи), получающих терапию ботулотоксином по общепринятой методике и состоящих в регистре ботулинотерапии по Свердловской области, было проведено на клинической базе МАУ ЦГКБ №23 (средний возраст 40±5 лет).

Дополнительно больные получали терапию препаратом Тералиджен [10] в дозировке 15 мг/сут. в течение 30 дней с целью уменьшения тревоги и улучшения качества жизни. У пациентов проводилась оценка исход-

ного уровня тревоги и через 30 дней терапии по Шкале ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера-Ханина [11]. Первичная оценка СТ осуществлялась в середине межинъекционного периода, что исключало возможность появления или нарастания тревоги у пациентов, связанной непосредственно с инъекцией ботулотоксина.

Шкала оценки Спилбергера предполагает, что общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (СТ или ЛТ). При интерпретации результатов уровень СТ и ЛТ распределяется на низкий (менее 30 баллов), средний (от 30 до 45 баллов включительно) и высокий (более 45 баллов) [11–13].

Статистический анализ

Обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Microsoft Office) с расчетом среднеквадратичного отклонения, отличия между группами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний уровень СТ (по шкале Спилбергера-Ханина) при первичной оценке распределился в среднем ($n=6$; 18,18%) и высоком ($n=27$; 81,82%) диапазонах и составил $57,64 \pm 16,27$ балла (рис. 1). Примечательно, что ни один из 33 пациентов не имел низкого уровня тревоги, что характеризует состояние больных, страдающих дистонией, как диском-

фортное, напряженное и определяет их реакцию на большинство внешних раздражителей как на угрозу, посягательство на их компетентность и самооценку.

Сопоставимые результаты показаны и при оценке ЛТ: подавляющее большинство опрошенных – 28 (84,85%) человек имели высокий уровень тревоги, при этом уровни средней и низкой тревожности были сопоставимы и составили 2 (6,06%) и 3 (9,09%) человека соответственно.

Полученные в ходе обследования данные свидетельствуют как о чрезмерном уровне СТ и ЛТ, так и о чрезмерной реакции на стрессовые факторы у исследуемых нами пациентов, что может быть причиной эмоциональных и невротических срывов, психосоматических заболеваний и ухудшения качества жизни.

Последующее измерение уровня тревоги производилось в конце межинъекционного периода, после курса противотревожной монотерапии Тералидженом (в дозе 15 мг/сут.). Средний уровень СТ снизился на 18,1%, или 10,43 балла (рис. 2), и составил $47,21 \pm 14,25$ балла, кроме того, несмотря на сохраняющееся превалирование высокого уровня тревожности в выборке, число таких пациентов уменьшилось на 15,15% до 22 (66,67%), а уровень пациентов с низким уровнем тревоги увеличился на 15,15% до 5 человек. Произошел переход 5 пациентов с высоким уровнем тревожности в группу со средним уровнем, а также переход 5 больных со средним уровнем тревожности в низкий.

Уровень ЛТ за время наблюдения остался без значимых изменений: число пациентов в высоком диапазоне тревоги осталось прежним, а соотношение в среднем и низком показало менее значительное уменьшение и составило 3 (9,09%) и 2 (6,06%) человека соответственно.

Следует отметить, что переносимость лечения препаратом Тералиджен в целом нами оценена как отличная или хорошая. Побочные явления были крайне редкими и незначительными, проявлялись лишь повышенной сонливостью, которая самопроизвольно регрессировала до приемлемого уровня в течение 1-й недели терапии.

Нами приводится клиническое наблюдение пациентки З. в возрасте 42 лет, демонстрирующей как фоновый уровень тревожности, так и эффективность выбранной тактики терапии Тералидженом.

Пациентка не работает, ей присвоена III группа инвалидности. Впервые жалобы на насильственный поворот шеи вправо и боли в шейном отделе позвоночника появились около 10 лет назад, после этого несколько лет лечилась под наблюдением невролога с диагнозом «шейная дор-

сопатия», принимала периодически курсы нестероидных противовоспалительных препаратов, физиотерапевтические процедуры, витамины группы В – без значимого эффекта.

Диагноз «спастическая кривошея» установлен 3 года назад, с этого времени была включена в Областной регистр пациентов, нуждающихся в ботулинотерапии.

Регулярно, 1 раз в 3–3,5 мес., получает повторные инъекции ботулотоксина с временным улучшением (в среднем балл по TWSTRS* уменьшается от исходного 37 до 12 после инъекции).

Никогда не обращалась к психологу, психотерапевту, регулярно не принимала транквилизаторы и противотревожные препараты.

Проведенное тестирование по методике Спилбергера показало высокий уровень как ЛТ, так и СТ (47 и 51 балл соответственно). Был назначен препарат Тералиджен (алимемазин) в дозе 15 мг/сут. Через 4 нед. приема препарата повторное тестирование показало снижение уровня ЛТ на 10,6% до 42 баллов, а СТ – на 47,1% до 27. При этом к моменту очередной инъекции ботулотоксина TWSTRS составил 29 баллов.

Таким образом, у пациентки верифицирован диагноз «спастическая кривошея», по поводу которой она получает регулярные инъекции ботулотоксина. Несмотря на отсутствие соответствующих активных жалоб, был выявлен высокий уровень тревожности. На фоне лечения Тералидженом он существенно снизился, при этом отмечалось более выраженное, чем обычно, у данной пациентки уменьшение симптомов основного заболевания на фоне рутинной терапии ботулотоксином.

Выводы

Проведенный нами анализ свидетельствует о достоверном снижении тревоги у пациентов с дистонией, принимавших препарат Тералиджен. Терапия препаратом является симптоматической, она способна улучшить качество жизни пациентов, уменьшая выраженность тревожных расстройств. Переносимость лечения препаратом Тералиджен оценена как отличная или хорошая, побочные эффекты проявлялись лишь повышенной сонливостью, которая наблюдалась в первые дни и постепенно редуцировалась. ■

Список литературы

1. Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013; 3: 85–9. / Zalyalova Z.A. Sovremennye klassifikatsii myshechnyh distonij, strategiya lecheniya. Zhurn. nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. – 2013; 3: 85–9. [in Russian]
2. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и др. Фокальные дистонии и их лечение препаратом Диспорт (ботулинический токсин типа А). Ботулотоксин-А – высокоэффективное средство в лечении фокальных дистоний. Журн. неврологии и психиатрии. – 2012; 5: 81–9. / Orlova O.R., Timerbaeva S.L., Hat'kova S.E. i dr. Fokal'nye distonii i ih lechenie preparatom Disport (botulinicheskij toksin tipa A). Botulotoksin-A – vysokoeffektivnoe sredstvo v lechenii fokal'nyh distonij. Zhurn. nevrologii i psixiatrii. – 2012; 5: 81–9. [in Russian]
3. Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P. et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur. J. Neurol. – 2006; 13: 433–44.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии (Национальные клинические рекомендации) http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001400699S/HTML/#24 [in Russian]
5. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur. J. Neurol. – 2011; 18 (1): 5–18. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x
6. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты. Автореф. – 2012. / Timerbaeva S.L. Fokal'nye i segmentarnye formy pervichnoj distonii: klinicheskie, patofiziologicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty. Avtoref. – 2012. [in Russian]
7. Гузанова Е.В. Нейропсихологические расстройства и возможности их коррекции у больных спастической кривошеей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. <http://medical-diss.com/medicina/neyropsihologicheskie-rasstroystva-i-vozmozhnosti-ih-korreksii-u-b...> / Guzanova E.V. Neyropsihologicheskie rasstroystva i vozmozhnosti ih korrekcii u bol'nyh spasticheskoy krivosheej. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. <http://medical-diss.com/medicina/neyropsihologicheskie-rasstroystva-i-vozmozhnosti-ih-korreksii-u-b...> [in Russian]

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum. Неврология и ревматология», Приложение, №01, 2018 г., стр. 55–57.

* TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) – шкала оценки степени выраженности спастической кривошеи.

Эффективное купирование приступа мигрени: задача выполнима



В.В. Осипова, д.м.н.,
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Научно-практический психо-неврологический
центр ДЗ г. Москвы

Статья посвящена анализу эффективности лекарственных средств, применяемых для купирования приступов мигрени. Приводится клинический случай пациентки с мигренью.

Мигрень (М) – одна из частых форм первичной головной боли (ГБ), которая не связана с поражением мозга, мозговых сосудов и других органов и структур, расположенных в области головы и шеи. Распространенность М в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14% (17% среди женщин и 8% среди мужчин). По данным популяционного исследования, проведенного в 2009–2011 гг. с помощью подвального опроса в 35 городах и 9 сельских районах России, распространенность М за один год составила 20,8%, что существенно превышает показатели большинства стран мира. По данным другого российского исследования, распространенность М в течение года составила 15,9% (М без ауры 13,5%, М с аурой 2,4%) [21, 22].

В Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью (МКГБ-3 бета, 2013), мигрени посвящен первый раздел [3, 15].

По результатам оценки Глобального бремени заболеваний 2013 г. (GBD-2013) М заняла 6-е место среди ведущих 10 медицинских причин снижения качества жизни населения в мире [23, 24].

Основное проявление М – повторяющиеся интенсивные, чаще односторонние, приступы ГБ, возникающие с частотой от 1-го

приступа в год до 15 и более в месяц.

Средняя частота приступов М в месяц, по данным разных исследований, составляет в среднем 3,7. В российском исследовании 2003 г. у большинства пациентов частота приступов составляла 1–2 в месяц (39%) и 3–4 в месяц (32%); у 1,6% частота атак превышала 10 в месяц, и лишь 3% больных имели редкие приступы (менее 1 в месяц). В другом исследовании более половины больных (53%) отмечали приступы с частотой от 2 до 4 в месяц [25, 26].

Длительность приступов М колеблется от 4 до 72 часов и в среднем составляет 6–12 ч СМ [25, 26]. Мигренозная боль, чаще пульсирующего, распирающего или давящего характера, обычно захватывает половину головы и локализуется в области лба, виска и вокруг глаза; иногда может начинаться в затылочной области. У некоторых пациентов за 5–20 минут до начала болевой фазы возникает мигренозная аура – комплекс преходящих полностью обратимых неврологических, чаще зрительных, симптомов (М с аурой).

Приступ, как правило, сопровождается тошнотой, повышенной чувствительностью к дневному свету (фотофобия), звукам (фонофобия) и запахам (осмофо-

бия). Боль при М ухудшается от обычной физической активности, например при ходьбе или подъеме по лестнице. Приступы могут вызываться эмоциональным стрессом, изменением погоды, менструацией, голодом, духотой, физической нагрузкой, недосыпанием или избыточным сном, некоторыми пищевыми продуктами (шоколад, цитрусовые, бананы, жирные сыры), приемом алкоголя. При тяжелом течении приступа М работоспособность и социальная адаптация пациентов значительно нарушаются [25, 26].

Несмотря на доступность и большое разнообразие обезболивающих препаратов, не все из них позволяют эффективно купировать приступ. По данным ряда исследований, до 70% пациентов с диагнозом «мигрень» не удовлетворены лечением приступов. Среди основных причин такой неудовлетворенности – неполное купирование или рецидив приступа, поздний прием препарата, использование недостаточно эффективных неспецифических средств [27–29].

Эффективным считается средство, купирующее две из трех мигренозных атак в течение двух часов после приема. Поскольку большинство пациентов имеют значительную продолжительность приступов (более 6–8 ч),

быстрота действия – один из важнейших критериев эффективности противомигренозных средств. Идеальный препарат для борьбы с приступом М должен обладать следующими свойствами [10, 20]:

- быстрое начало действия (улучшение через 30 мин) и простота применения;
- купирование не только ГБ, но и сопутствующих симптомов;
- низкий риск возврата ГБ в течение суток;
- быстрое восстановление общего состояния и пациента;
- хорошая переносимость (отсутствие выраженных побочных действий).

Таким образом, основные цели лечения приступа М – уменьшение интенсивности, длительности болевой фазы, тяжести сопутствующих симптомов и восстановление общего состояния пациента.

В настоящее время в соответствии с международными и российскими рекомендациями для купирования приступа М используются как неспецифические обезболивающие препараты, так и специфические противомигренозные средства [2, 5, 6, 13, 14, 18].

Медикаментозную терапию следует назначать в зависимости от интенсивности приступа и степени дезадаптации пациента: легкий приступ – пациент в состоянии выполнять привычную домашнюю и профессиональную работу; приступ средней тяжести – не может выполнять привычную домашнюю или профессиональную работу; тяжелый приступ – пациент вынужден соблюдать постельный режим [27–29].

При приступах легкой и средней тяжести показаны *простые анальгетики (нестероидные про-*

тивовоспалительные препараты (НПВП)), при необходимости противорвотные средства (табл. 1, 2).

Допустимо использование анальгетиков не более 14 дней в месяц, чтобы избежать злоупотребления лекарствами и развития лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ или абзусная ГБ). Наибольшим потенциалом вызывать ЛИГБ обладают комбинированные анальгетики, содержащие кофеин, кодеин и барбитураты [4, 9, 16]. В связи с этим их использование для купирования приступов М не рекомендовано, особенно при частоте приступов 5 и более в месяц. В связи с риском агранулоцитоза также не рекомендовано применение метамизола натрия (анальгин) и содержащих его комбинированных анальгетиков [1, 9].

При выраженной тошноте и рвоте за 1–15 мин до приема аналь-

Таблица 1. Анальгетики, обладающие доказанной эффективностью в купировании приступа мигрени

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций	Комментарии
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	1000 внутрь	A	Гастроэнтерологические побочные эффекты
	1000 внутривенно	A	Риск кровотечения
Ибупрофен	200–800 внутрь	A	Такие же, как и для АСК
Напроксен	500–1000 внутрь	A	Такие же, как и для АСК
Диклофенак	50–100 внутрь	A	Включая диклофенак-К
Парацетамол	1000 внутрь	A	Назначать с осторожностью, так как может вызывать почечную и печеночную недостаточность
	1000 ректально	A	

Таблица 2. Противорвотные средства, рекомендованные для использования во время мигренозного приступа

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций	Комментарии
Метоклопрамид	10–20 внутрь	B	Побочные эффекты: дискинезия; противопоказан детям и беременным; обладает также анальгетическим действием
	20 ректально		
	10, внутримышечно, внутривенно, подкожно		
Домперидон	20–30 внутрь	B	Побочные эффекты менее выражены, чем у метоклопрамида; может использоваться у детей

гетиков целесообразно использование *противорвотных средств*, которые уменьшают гастростаз и улучшают всасывание обезболивающих препаратов (табл. 2).

При неэффективности простых анальгетиков, среднетяжелых и тяжелых дезадаптирующих приступах М показаны специфические препараты, к которым относятся триптаны и производные эрготамина (алкалоиды спорыньи). Эрготаминсодержащие препараты в связи с риском серьезных побочных эффектов в последнее время применяются реже.

Наибольшей эффективностью (уровень доказательности А) обладают агонисты серотониновых рецептор типа 5HT₁ – *триптаны*, специально разработанные для купирования приступа М и обладающие сложным патогенетическим механизмом действия (табл. 3).

Обладая агонистическим действием в отношении постсинаптических серотониновых 5-HT_{1B}-рецепторов гладкомышечных элементов сосудистой стенки, триптаны подавляют выделение болевых нейропептидов, что сопровождается уменьшением нейrogenного воспаления, нормализацией тонуса сосудов твердой мозговой оболочки и прекращением мигренозной боли [1, 8, 9]. Триптаны имеют также центральный механизм действия – активируют центральный 5-HT_{1D} - рецепторы, расположенные в стволе головного мозга на чувствительных ядрах тройничного нерва. Эти препараты ингибируют выделение алгогенных нейропептидов из центральных окончаний тройничного нерва, тем самым тормозя проведение боли на уровне чувствительных ядер ствола мозга. Предполагается, что центральный механизм действия обуславливает продолжительность действия 5-HT₁-агонистов, способствует уменьшению рецидивов приступов М и обеспечивает эффективность триптанов в отношении сопутствующих тошноты, рвоты, фоно- и фотофобии.

Таблица 3. Триптаны, зарегистрированные в РФ

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций
Суматриптан	Таблетки 50 мг, 100 мг Назальный спрей 20 мг Суппозитории 25 мг	A
Элетриптан	Таблетки 40 мг	A
Золмитриптан	Таблетки 2,5 мг	A
Наратриптан	Таблетки 2,5 мг	A

В ряде работ подчеркиваются преимущества раннего назначения триптанов. Показано, например, что при применении суматриптана в течение первых 30 мин от начала приступа по сравнению с более поздним приемом отмечалась достоверно меньшая продолжительность головной боли, большее число пациентов отметили регресс цефалгии в течение 4 часов после приема препарата и отсутствие рецидива; зафиксировано меньшее количество вызовов бригады скорой медицинской помощи по поводу некупирующейся головной боли (Halpern). Поздняя и неадекватная терапия способствует утяжелению мигренозных приступов, формированию лекарственного абзуса, что в конечном итоге может привести к учащению приступов (хронизации) М [30, 31].

Первым препаратом из группы триптанов, эффективность и безопасность которого была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, был *суматриптан* [5, 7, 14, 21]. Эффективность суматриптана обусловлена его воздействием на основные механизмы мигренозного приступа: препарат предотвращает выброс болевых провоспалительных медиаторов-вазодилаторов, вызывая тем самым сужение патологически расширенных сосудов твердой мозговой оболочки, а также снижает чувствительность тригемино-вазкулярных волокон, осуществляющих болевую трансмиссию при приступе М [27, 28].

Один из наиболее доступных в России и эффективных перораль-

ных форм суматриптана – препарат *Сумамигрен*. Исследование эффективности и переносимости Сумамигрена (таблетки 50 мг) изучалось у 30 российских пациентов с М [8, 9]. Поскольку пациенты обследовались на протяжении 3 мигренозных приступов, в исследовании проанализированы результаты лечения 90 приступов. Характеристики приступа (время начала, продолжительность, выраженность ГБ, тошноты, фото- и фотофобии) до и после приема Сумамигрена (через 30 минут, 1, 2, 6 и 24 ч) оценивались с помощью дневника ГБ.

Достоверное уменьшение ГБ и сопутствующих симптомов отмечалось уже через 1 час после приема препарата; через 2 часа интенсивность цефалгии в исследуемой группе в среднем составила $2,7 \pm 1,3$ балла по 10-балльной шкале, а через 6 часов – всего $1,3 \pm 1,4$ балла.

Более чем у половины пациентов (53,3%) Сумамигрен был эффективен в двух приступах из трех, примерно у трети (26,7%) – во всех трех приступах, у 6,7% – в одном приступе из трех; у 13,3% – препарат не был эффективен ни в одном из приступов. Достоверно больший регресс ГБ через 1 и 2 часа после приема препарата отмечен у пациентов, которые принимали Сумамигрен рано, т. е. в первые 30 мин приступа. Кроме того, у пациентов, которые не затягивали с приемом Сумамигрена (по сравнению с теми, кто принимал препарат спустя 1 час и более от начала приступа), рецидив ГБ в течение 24 часов наступал достоверно реже (у 7,8 и 20,5% пациентов соответственно).

Последующий анализ показал, что большинство пациентов из «неэффективной» группы поздно принимали исследуемый препарат и/или отмечали быстрое нарастание ГБ.

Таким образом, эффективность Сумамигрена была гораздо выше при его раннем назначении и у пациентов с медленным нарастанием интенсивности ГБ [8, 9]. Важно отметить, что раннее купирование приступов М позволяет избежать не только рецидива ГБ, но и развития центральной сенситизации, лежащей в основе хронизации М [17, 19].

Начальная доза при первом использовании Сумамигрена составляет 50 мг. Клинический эффект препарата проявляется достаточно быстро – уже через 30 мин. При недостаточной эффективности возможен повторный прием препарата не ранее чем через 2 часа после приема первой дозы. При недостаточной эффективности дозы Сумамигрена 50 мг пациент может принять дозу 100 мг; максимальная суточная доза не должна превышать 300 мг.

С целью повышения эффективности лечения и возможности раннего купирования мигренозного приступа была разработана и выведена на российский рынок удобная упаковка Сумамигрена, содержащая 6 таблеток в двух дозировках 50 мг и 100 мг. Наличие комбинированной упаковки позволяет пациенту самостоятельно выбрать соответствующую дозу, что очень важно, поскольку многие больные с мигренью уже вначале приступа в состоянии предвидеть степень его тяжести. Таким образом, пациент может выбрать при легком приступе 50 мг, при тяжелом – 100 мг.

Для примера приводим описание клинического случая.

Клинический случай.

Пациентка К. 32 лет, врач-терапевт, обратилась к цефалгологу в феврале 2016 г. с жалобами на повторяющиеся приступы интенсивной головной боли в

правой (реже в левой) лобно-височной и орбитальной области. В начале приступа боль давящая, распирающая, затем пульсирующая, интенсивность от 6 до 8 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); сопутствующие симптомы в виде тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни, снижения аппетита, разбитости, работоспособность полностью нарушена. Любой вид обычной физической нагрузки усиливает ГБ, поэтому во время приступа пациентка стремится прилечь в темном и тихом помещении. Описанные эпизоды впервые появились в 12-летнем возрасте, купировались сном; аналогичные приступы ГБ в молодости отмечались у матери пациентки. Продолжительность приступов от 12 до 24 ч, частота болевых эпизодов в первые 5 лет заболевания составляла 1 раз в месяц или реже; в последние 2 года – 1–3 в месяц. Провокаторы приступов: голод, красное вино, менструация (не каждый месяц), расслабление после стресса и избыточный сон в выходные дни. Для купирования приступа раньше хорошо помогали ибупрофен, комбинированные анальгетики и аспирин в шипучей форме. В последние 3 года эффективность этих препаратов снизилась (приходится принимать до 2–3 доз на один приступ).

Объективно: органических неврологических нарушений не выявлено; ладонный гипергидроз; напряжение и болезненность при пальпации заднешейных мышц. Артериальная гипотония. Соматических заболеваний не отмечается. После осмотра пациентке был выставлен диагноз: «Мигрень без ауры. Шейный мышечно-тонический синдром».

Рекомендовано: 1. Фитнес, избегание провокаторов приступов, психологическая релаксация, водные процедуры, гимнастика на шейный отдел позвоночника и массаж воротниковой зоны. 2. В связи со снижением эффективности простых и комбинированных анальгетиков рекомендова-

ны триптаны (Сумамигрэн, 1 таблетка 50 мг при первых симптомах приступа). 3. Для профилактики приступов мигрени – метопролол в дозе 25 мг 2 р/сут в течение 4 месяцев.

Телефонный визит через 2 месяца после первичного осмотра: пациентка отметила эффективное лечение приступов мигрени: прием одной таблетки Сумамигрена 50 мг уже через 1 час после приема приводил к существенному уменьшению интенсивности головной боли и сопутствующих симптомов, а через 2–3 часа боль, как правило, полностью купировалась, восстанавливалось общее состояние пациентки. Два раза во время очень тяжелых приступов мигрени со рвотой через 4–5 ч после приема первой дозы пациентка вынуждена была принять повторную дозу Сумамигрена 50 мг. В связи с этим была дана рекомендация впредь при тяжелых приступах мигрени принимать Сумамигрэн в дозе 100 мг.

Повторный осмотр через 4 месяца: в результате профилактического лечения метопрололом пациентка отметила снижение частоты приступов до 0–1 в месяц и эффективное купирование приступов Сумамигреном в дозе 50 или 100 мг.

Основные противопоказания для назначения Сумамигрена и других триптанов редко встречаются у больных М и связаны с их незначительным констрикторным действием на коронарные артерии: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (в том числе инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз), окклюзионные заболевания периферических сосудов, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Другие противопоказания: возраст до 18 лет и старше 65 лет, неконтролируемая артериальная гипертензия, одновременный прием препаратов эрготамина, беременность и период лактации.

В заключение следует остановиться на общих принципах при-

менения триптанов [1, 7, 18, 20, 27, 28]:

1) перед началом лечения следует предупредить пациента о возможности побочных эффектов; в числе наиболее частых – неприятное чувство сжатия в грудной клетке, обусловленное незначительным констрикторным действием триптанов на коронарные артерии;

2) ранний прием триптанов (в первые 30–40 мин) способствует более эффективному купированию приступа;

3) пациенты с М без ауры должны принимать триптан как можно раньше (при первых симптомах приступа М), а больные М с аурой – в конце фазы ауры или в начале болевой фазы;

4) при неэффективности одного триптана следует пробовать другие препараты этого класса;

5) сочетанное применение триптана и НПВС (например, суматриптан+напроксен) может быть более эффективным, чем монотерапия [1, 11];

6) триптаны показаны только для купирования мигренозной ГБ и неэффективны при других разновидностях цефалгий, например, при ГБН; поэтому при наличии у пациента нескольких форм ГБ важно, чтобы пациент отличал приступ М от других типов боли;

7) при назначении триптанов пациентам с частыми приступами М (6–8 и более в месяц) необходимо предупредить пациента

о возможном риске лекарственного злоупотребления и развития лекарственно-индуцированной (триптановой) головной боли (ЛИГБ) и что лекарственный злоупотребление способствует учащению эпизодов ГБ, то есть хронизации М [3, 7, 15].

Таким образом, применение Сумамигрена позволяет не только купировать болевую фазу и сопутствующие симптомы приступа, но и быстро восстановить общее состояние пациента. Препарат наиболее эффективен у пациентов с медленным нарастанием интенсивности головной боли. Ранний прием Сумамигрена – в первые 30 мин приступа – позволяет предотвратить развитие сенситизации болевых структур, лежащих в основе хронизации мигрени. ■

Список литературы:

1. Амелин А.В. НПВП и триптаны при мигрени: отдельно или вместе? РМЖ. Неврология, 2011, 19(2): 3-7.
2. Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты. Под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Букт-Веди», 2016. 768 с.
3. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Т.Дж. Стайнер и соавт.: Практическое руководство для врачей; перевод с английского Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. М.: ООО «ОГИ. Рекламная продукция», 2010. 56 с.
4. Латышева Н.В. Современные правила лечения приступа мигрени – отказ от стереотипов. Лечение заболеваний нервной системы, 2011, 2(7): 21-27.
5. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при мигрени (дифференциальная диагностика и купирование приступа). Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1550н от 24 декабря 2012 г.
6. Осипова В.В. Мигрень и головная боль напряжения. В: Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 424 с. (72-81 и 133-157 с.).
7. Осипова В.В. Противомигренозные средства. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств (формуляр). Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 203-212.
8. Табеева Г.Р., Азимов Ю.Э. Эффективность Сумамигрена при его назначении в раннем и позднем периодах мигренозного приступа. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 2007, 8: 29-33.
9. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 622 с.
10. Филатова Е.Г. Терапия приступов мигрени. РМЖ, 2013, 21(16): 862-865.
11. Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. Headache, 2005, 45: 983-991
12. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, Yakhno N, Steiner TJ. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. Cephalalgia, 2012, 32(5): 373-381.
13. Canadian Headache Society Guideline for Acute Drug Therapy for Migraine Headache. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2013, 40: 1-80.
14. Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 2009, 16: 968-981.
15. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). Cephalalgia, 2013, 33(9): 629-808.
16. Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? Curr Opin Neurol, 2007, 20: 326-330.
17. Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. Headache, 2007, 47: 247-255.
18. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. J Headache Pain, 2012, 13: S1-S29. DOI 10.1007/s10194-011-0402-9.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Сумамигрен

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
РК-ЛС-5№018446 17.08.2016
РК-ЛС-5№018445 17.08.2016

Торговое название

Сумамигрен

Международное непатентованное название

Суматриптан

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг, 100 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – суматриптана сукцината
(эквивалентно суматриптану 50 мг и 100 мг),
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, цел-
люлоза микрокристаллическая, натрия кроскармелло-
за, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный
бездводный,
оболочка: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана
диоксид Е 171, триэтила цитрат, краситель кошенилевый
красный Е 124 (для дозировки 50 мг).

Описание

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой по-
верхностью, покрытые оболочкой светло-розового цве-
та, с разделительной риской с одной стороны (для дози-
ровки 50 мг).

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой по-
верхностью, покрытые оболочкой белого цвета (для до-
зировки 100 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Селективные агонисты 5HT₁ – рецепторов.
Противомигренозные препараты.
Код АТС N02CC01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема препарата внутрь максимальная концен-
трация суматриптана составляет в среднем 63 нг/мл
(min 52 max 79) и достигается через 1 час. В результате
биотрансформации и неполной абсорбции, биологическая
доступность суматриптана составляет около 15%.

Прием пищи не оказывает значительного влияния на би-
ологическую доступность суматриптана, но незначитель-
но увеличивает t_{max} (приблизительно на 30 минут).

Суматриптан в небольшой степени связывается с бел-
ками плазмы крови (14–21%). Объем распределения со-
ставляет 2,4 л/кг.

Суматриптан преимущественно выводится с мочой (60%)
в виде неактивной индолуксусной кислоты и глюкурона-
тов индолуксусной кислоты. Только 3% выводится в не-
измененном виде. 40% выводится с фекалиями.

Терапевтическое действие наступает приблизительно че-
рез 30 минут после приема препарата.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени, после прие-
ма суматриптана внутрь, может значительно повыситься
его биологическая доступность (около 70%).

Фармакодинамика

Суматриптан является селективным агонистом
5-гидрокситриптамина_{1D} (5-HT_{1D}) рецепторов. Активирует
серотонинергические антиноцицептивные механизмы
стволо мозга, избирательно возбуждает 5-HT_{1D}
серотониновые рецепторы сосудов головного мозга
(твердой мозговой оболочки базиллярной артерии), инги-
бирует активацию тригеминальной системы и уменьшает
накопление специфического стимулирующего проте-
ина в ядрах тройничного нерва. Ослабляет пульсацию
мозговых сосудов и связанную с этим головную боль.
Препарат уменьшает также высвобождение нейрпепти-
дов и других медиаторов воспаления.

На адренергические, дофаминергические, мускариновые
и бензодиазепиновые рецепторы выраженного влия-
ния не оказывает. Прямым анальгетическим действием не
обладает.

Показания к применению

- купирование приступов мигрени

Способ применения и дозы

Препарат следует применять как можно скорее после
наступления приступа мигрени и на высоте приступа.
Разовая доза составляет 50 мг или 100 мг. Разовая доза
зависит от индивидуальной восприимчивости пациента.
В случае рецидивирующих приступов мигрени и при
отмеченном эффекте после приема первой дозы можно
использовать препарат повторно в течение последую-
щих 24 часов, но не более 300 мг в сутки.

Побочные действия

Часто ($\geq 1/10$)

- головокружение, сонливость, нарушение чув-
ствительности, включая парестезию и гипесте-
зию
- транзиторное повышение артериального давле-
ния вскоре после приема препарата, «приливы»
- ощущение удушья
- тошнота, рвота (связь с приемом препарата не
установлена)
- ощущение сдавления в грудной клетке, затылке,
гортани
- миалгии
- боль, чувство жара, холода, напряжения или
сжатия
- слабость, усталость

Очень редко ($< 1/10\ 000$)

- незначительные изменения функциональных по-
казателей печени

Частота неизвестна

- симптомы гиперчувствительности, от кожных ре-
акций (крапивница) до редких случаев анафилак-
тического шока
- судороги, тремор, дистония, нистагм, скотома
- диплопия, изменение поля зрения, снижение
остроты зрения, включая необратимое снижение
остроты зрения
- брадикардия, тахикардия, усиленное сердце-
биение, аритмия, переходящие изменения ЭКГ
ишемического типа, спазм коронарных артерий,
стенокардия, инфаркт миокарда
- гипотензия, синдром Рейно
- ишемический колит, диарея
- ригидность затылочных мышц, артралгии
- страх
- гипергидроз

Противопоказания

- повышенная чувствительность к суматриптану
или другим компонентам препарата
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия, сте-
нокардия Принцметала, состояние после перене-
сенного инфаркта) и другие заболевания сердеч-
но-сосудистой системы
- нарушение мозгового кровообращения (мозго-
вой инсульт, транзиторная ишемия мозга)
- нарушения периферического кровообращения
- неконтролируемая гипертензия, артериальная
гипертензия умеренной и тяжелой степени
- одновременное применение с ингибиторами
моноаминоксидазы (Сумамигрен возможно приме-
нять по истечении 14 дней после лечения инги-
биторами моноаминоксидазы)
- одновременное применение с лекарственными
средствами, содержащими эрготамин или его
производные, как например, дигидроэрготамин
и метисергид, или другими лекарственными
средствами из группы агонистов рецепто-
ров 5-HT₁ (Сумамигрен возможно применять
по истечении 24 часов после лечения пре-
паратами, содержащими эрготамин или его
производными)
- тяжелая печеночная недостаточность
- эпилепсия
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации
- возраст старше 65 лет

Лекарственные взаимодействия

Лекарственное средство не следует принимать с:

- препаратами, содержащими эрготамин и его
производными (например, дигидроэрготамин или
метисергид)
- ингибиторами моноаминоксидазы, которые сни-
жают клиренс суматриптана (смотри: «Противопо-
казания»)
- селективными ингибиторами обратного захвата
серотонина, например: флуоксетином, флуокса-
мином, пароксетином, серталином (могут отме-
чаться слабость, повышенная возбудимость, от-
сутствие координации)
- травой зверобоя – возможно усиление серотони-
нергических эффектов
- моклобемидом – повышается его биодоступность

Если одновременное применение этих лекарственных
средств необходимо, пациент должен оставаться под
врачебным контролем.

Особые указания

Сумамигрен следует применять только в том случае, если
диагноз мигрени не вызывает сомнения.

Сумамигрен не показан для применения у пациентов с
гемиплегической, базиллярной и офтальмоплегической

мигренью.

Сумамигрен не следует применять у пациентов с высоким
риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (на-
пример, пациенты с гипертензией, семейной гиперхо-
лестеринемией, сахарным диабетом, курящие, тучные
пациенты, женщины в постменопаузальном периоде,
мужчины старше 40 лет) без предварительной оценки
функционального состояния этой системы.

После приема Сумамигрен может наступить транзиторная
боль и ощущение сдавливания грудной клетки и гортани.
Эти симптомы могут свидетельствовать об ишемической
болезни сердца. В случае их наступления, рекомендуется
отменить лекарственный препарат и провести соответ-
ствующие исследования.

Сумамигрен может вызвать кратковременное повышение
давления крови и повышение периферического сосудис-
того сопротивления. Лекарственное средство следует
очень осторожно применять у пациентов с гипертониче-
ской болезнью.

Сумамигрен следует осторожно применять при печеноч-
ной или почечной недостаточности, а также у больных с
эпилепсией в анамнезе.

Сумамигрен не следует применять в случае наступления
нетипичной головной боли, так как она может быть симп-
томом мозгового инсульта, кровотечения или транзитор-
ной ишемии мозга. У пациентов с мигренью существует
повышенный риск развития этих заболеваний.

Сумамигрен может вызвать анафилактические реакции,
иногда угрожающие жизни, особенно у пациентов с ал-
лергией в анамнезе.

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому его не
следует назначать пациентам с редкой наследственной
непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы типа
Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.
**Особенности влияния лекарственного средства на способ-
ность управлять транспортным средством или потенци-
ально опасными механизмами**

В период лечения препаратом Сумамигрен может раз-
виться сонливость, поэтому необходимо предупредить
пациента об опасности, связанной с управлением
транспортных средств и обслуживанием механизмов.

Перегревание

Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов.
При перегревании необходимо отменить препарат.

Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 2 или 6 таблеток помещают в контурную ячейковую
упаковку из фольги алюминиевой.

По 1 (по 2 или 6 таблеток) контурной упаковке вместе с
инструкцией по медицинскому применению на государ-
ственном и русском языках помещают в картонную паку.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при тем-
пературе не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет. Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

**Наименование и страна
организации-производителя/упаковщика**
Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша

**Наименование и страна владельца
регистрационного удостоверения**
АО «Химфарм», Республика Казахстан,
г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

**Адрес организации, принимающей на территории
Республики Казахстан претензии от потребителей
по качеству продукции (товара):**

АО «Химфарм», Республика Казахстан,
г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона: +7 (7252) 56-13-42
Номер факса: +7 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

**Наименование, адрес организации на территории
Республики Казахстан, ответственной
за безопасность лекарственного средства:**

АО «Химфарм», Республика Казахстан,
г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона: +7 (7252) 56-13-42
Номер факса: +7 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

19. Scholpp J, Shellenberg R, Moeckesch B et al. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. *Cephalalgia*, 2004, 24: 918-924.
20. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache. *British Association for the Study of Headache*, 3rd edn. 2007: 1-52.
21. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Ес. Анализ качества диагностики и лечения первичных головных болей в различных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, 1: 19-26.
22. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol*, 1991, 44: 1147-1157.
23. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800.
24. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. М., ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2014, 336 с.
25. Осипова В.В. Мигрень: клинико-психологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы. Дисс...докт. мед. наук, 2003, 250 с.
26. Lipton RB, Silderstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache*, 1994, 34: 319-328.
27. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). М.: МЕДпресс, 2011. 265 с.
28. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2011. 622 с.
29. Halpern MT, Lipton RB, Cady RK et al. Costs and outcomes of early versus delayed migraine treatment with sumatriptan. *Headache*, 2002, 42: 984-999
30. Katsarava Z, Schneeweiss Kurth T, Kroener U et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*, 2004, 62: 788-790.

Принципы реабилитации больных после инсульта на амбулаторном этапе восстановительного лечения



А.Б. Сейданова – врач невропатолог высшей категории, врач реабилитолог, заведующая отделением нейрореабилитации ГКБ №1, главный внештатный специалист реабилитолог УЗ г. Алматы

В современном мире, на стыке двух тысячелетий, в век бурного развития инновационных технологий в медицине, благодаря которым человечество имеет возможность повысить качество жизни и уровень выживаемости, сохраняется актуальной проблема высокого процента инвалидизации вследствие болезней системы кровообращения. Эта проблема является наиболее значимой медико-социальной проблемой во всем мире и приводит к тяжелым моральным, социальным и экономическим последствиям [1].

Так, по данным ВОЗ, ишемическая болезнь сердца и инсульт уносят больше всего человеческих жизней – в 2015 году в общей сложности 15 миллионов. Последние 15 лет эти заболевания остаются ведущими причинами смерти в мире [2–5]. Неутешительная статистика существует и на территории нашего государства. Согласно данным Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016–2019 годы, на территории РК в структуре общей смертности ведущей причиной являются болезни системы кровообращения (22,3%), наиболее частые из них – ишемическая болезнь сердца, сосудистое поражение мозга, от которых ежегодно умирают около 30 тысяч человек. Рост первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения составляет почти 15% (2010 год – 2086,7 на 100 тыс. населения, 2014 год – 2394,7). В Российской Федерации имеется такая же тенденция. По данным ВОЗ, в России ежегодно инсульт развивается у 400–500 тыс. человек, около 200 тыс. из них погибают. Лишь 20% выживших больных могут вернуться к работе. Одну треть заболевших инсультом составляют лица трудоспособного возраста [6].

Актуальность этой проблемы обусловлена также и тем, что финансовые затраты на это заболевание в разных странах ограничены и являются главным источником истощения скудных ресурсов здравоохранения каждой страны. Сумма прямых и непрямых расходов на одного больного с инсультом, по данным ВОЗ, варьирует от 55 до 73 тысяч долларов [6]. По определению ВОЗ (1980), медицинская реабилитация – активный процесс, целью которого является достижение полного восстановления нарушенных функций вследствие заболевания или травмы, либо, если это нереально – оптимальная реализация физического, психического и социального потенциала инвалида, наиболее адекватная интеграция его в обществе (McLellan D.L., 1997; Wade D., 1992). Исходя из вышесказанного, одной из приоритетных задач здравоохранения является развитие эффективных методов реабилитации. Это позволит вернуть в ряды трудоспособного населения определенный процент людей и также даст возможность преодолеть грубые признаки инвалидизации у лиц, нуждающихся в постоянном уходе.

Успех реабилитации возможен только при условии соблюдения ос-

новных принципов (Столярова Л.Г., Ткачева Г.Р., 1978; Кадыков А.С., 2003), к которым относятся:

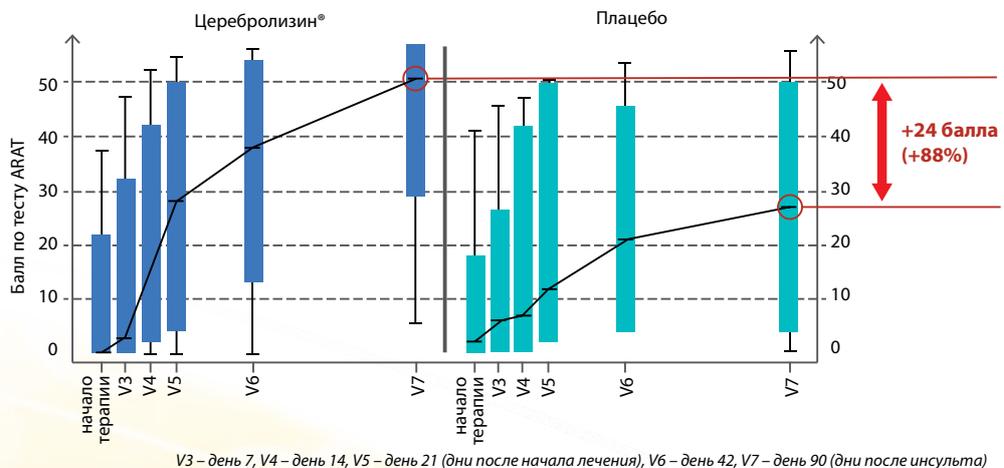
- раннее начало реабилитационных мероприятий, позволяющее снизить или предотвратить ряд осложнений раннего периода и способствующее более полному и быстрому восстановлению нарушенных функций;
- систематичность и длительность, что возможно лишь при хорошо организованном поэтапном построении реабилитации;
- комплексность (применение всех доступных и необходимых реабилитационных мероприятий);
- мультидисциплинарность (включение в реабилитационный процесс специалистов разного профиля);
- адекватность (индивидуализация программы реабилитации);
- социальная направленность;
- активное участие в реабилитационном процессе самого больного, его родных и близких;
- использование методов контроля адекватности нагрузок и эффективности реабилитации.

Действующая система амбулаторной помощи в РК построена так, что после перенесенного инсульта пациента впервые осматривает и в дальнейшем наблюдает врач общей практики или терапевт. Какие принципы возможно включить в программу реабилитации для пациентов на амбулаторном уровне врачами, не имеющими подготовку по реабилитации? Технология нейрореабилитации в ранний период включает в себя несколько основных аспектов, однако доступными в домашних условиях могут быть лишь медикаментозная терапия и активизирующий уход. Медикаментозная терапия, в первую очередь, должна включать вопросы вторичной профилактики, на фоне которых развилось острое нарушение мозгового кровообращения, а также нейротрофическую терапию с целью улучшения процессов нейропластичности головного мозга. Первое место из причин, вызываю-

щих инсульт, занимает артериальная гипертензия, затем по значимости следуют: нарушение липидного спектра, сахарный диабет, болезни сердца (аритмии), ожирение, курение. Главной миссией любого доктора, имеющего под своим патронажем пациента после ОНМК, является лечение данных заболеваний, которое включает в себя адекватную гипотензивную терапию, назначение статинов, антикоагулянтов при нарушениях сердечного ритма, антиагрегантов, коррекцию уровня гликемии. Адекватная терапия фоновых заболеваний возможна благодаря использованию одного из главных принципов реабилитации – мультидисциплинарного подхода, включающего в себя работу узких специалистов, таких как эндокринолог, кардиолог, уролог и т.д. Действующие на территории РК нормативно-правовые акты в сфере здравоохранения регламентируют применение препаратов «при на-

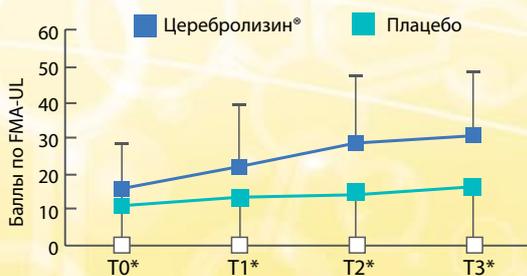
личии доказанной клинической эффективности» (приказ МЗ и СР РК «Правила разработки и утверждения Казахстанского национального лекарственного формуляра» №369 от 22 мая 2015 года). Поэтому наличие качественных исследований, является значительным аргументом в выборе препарата.

Основным, наиболее значимым для пациента последствием инсульта, дезадаптирующим в социальной среде, является двигательный дефицит, поэтому для врача имеет большое значение назначение препаратов, повышающих мобильность пациента. В этих целях хорошо себя зарекомендовал препарат Церебролизин. Поиск доступной литературы по электронным базам данных PubMed, EMBASE, Cochrane library до августа 2017 года показывает 13 работ наивысшего уровня доказательности (1A), в которых были изучены нейропротективные и нейрорегенеративные



CARS. Muresanu D.F. et al., Stroke. 2016 Jan; 47 (1): 151–159.

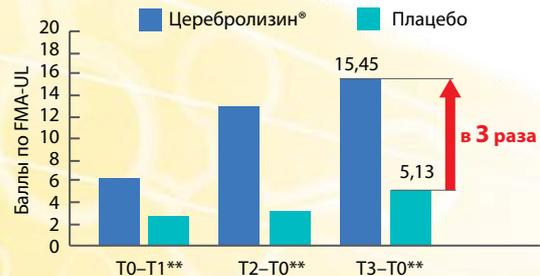
Динамика оценки по шкале FMA-UL



* T0 – 8 день, T1 – 29 день, T2 – 60 день, T3 – 90 день

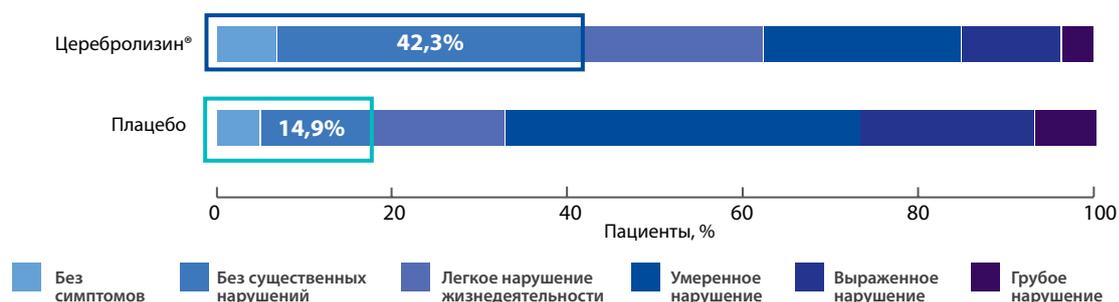
** T0–T1 – изменение оценки по шкале FMA с 8-го по 29 день, T2–T0 – с 8-го по 60-й день, T3–T0 – с 8-го по 90-й день

подгруппа пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями (FMA<50; N=37)



ECOMPASS, BMC Neurology (2016); 16:31.

Динамика оценки по шкале mRS



CARS. Muresanu D.F. et al., Stroke. 2016 Jan; 47 (1): 151–159.

свойства церебролизина [14]. Показателем результата рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований CARS и ECOMPASS: стандартизированная реабилитационная программа + Церебролизин. Исследователи применяли Церебролизин в дозировке 30 мл ежедневно в течение 3 недель через 24–72 часа после начала инсульта, и на 90-й день наблюдения доказали превосходство церебролизина по сравнению с плацебо ($P < 0,0001$) в отношении восстановления моторной функции руки и неврологического статуса пациента. Эффект терапии наблюдался, начиная с 14-го дня применения препарата, и являлся выраженным при оценке пациентов на 90-й день исследования.

Оценивали также снижение инвалидизации и восстановление функциональной независимости пациентов после перенесенного инсульта. В результате в группе Церебролизин + реабилитация к повседневной деятельности смогли вернуться 42,3% пациентов по сравнению с 14,9% в группе плацебо + реабилитация.

Фармакоэкономический анализ, проведенный в Казахстане [15], показал, что использование церебролизина в составе базовой терапии инсульта, несмотря на значительную стоимость терапии для неврологического восстановления, оказалось более экономически выгодным, чем проведение только стандартной базовой терапии.

Второй компонент ранней реабилитации, доступный врачу общей практики, – это активизирующий уход, который включает в

себя вертикализацию пациента на кровати, дыхательную гимнастику, лечение положением (позиционирование), обучение родственников элементам ухода и ЛФК. Хочу акцентировать внимание именно на принципах позиционирования, поскольку данный метод реабилитации доступен каждому специалисту и должен быть исполнен родственниками пациента.



Особенности положения пациента на спине:

- голова пациента должна находиться по средней линии;
- туловище на пораженной стороне вытянуто;
- плечи должны быть поддержаны подушками (2–3 см высотой);
- для выравнивания таза и устранения ротации (поворота ноги) во всех суставах под обеими ягодицами должны находиться плоские подушки (1,5–2 см), «больная» нога не развернута кнаружи;

- отсутствие груза в паретичной руке (на ладони);
- отсутствие упора под стопой паретичной ноги (во избежание действия положительного поддерживающего рефлекса – стимуляция давлением подушечки стопы увеличивает тонус разгибателей). Двусторонняя поддержка конечностей, туловища и таза проводится с целью профилактики развития синдрома игнорирования «больной» стороны.



Особенности положения пациента на здоровом боку:

- голова пациента находится на одной линии с туловищем;
- пациент лежит полностью на боку, а не повернут на ¼;
- тело не изогнуто;
- пораженное плечо вынесено вперед, рука поддерживается по всей длине;
- кисть «больной» руки находится в среднефизиологическом положении, не свисает с подушки;

- отсутствие груза в паретичной руке (на ладони), упора под стопой паретичной ноги.

Особенности положения пациента на парализованной стороне:

- «больное» плечо вынесено вперед;
- «больная» нога выпрямлена в тазобедренном суставе и чуть согнута в коленном;
- отсутствие груза на ладони «больной» руки;
- отсутствие упора под «больной» стопой;
- голова находится на одной линии с туловищем.



Таким образом, специалист придерживающийся в своей практике правильной технологии реабилитации, включающей в себя методики ранней мобилизации, вторичной профилактики заболеваний и грамотно выбранной медикаментозной терапии, может достигнуть хороших результатов восстановления пациента, что принесет не только экономическую пользу в масштабах государства, но и, безусловно, чувство морального удовлетворения от проделанной работы, что, порой, является наиважнейшим компонентом в профессиональной деятельности любого врача. ■

Список литературы

1. Исмагилов М.Ф. Нарушение мозгового кровообращения – важная медико-социальная проблема. Организация и перспективы развития помощи больным с мозговым инсультом в Республике Татарстан // Неврологический вестник. – 2003. – Т. XXXV, вып. 1–2. – С. 58–61.
2. Thrift A.G., Cadilhac D.A., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V.J., Rothwell P.M., Donnan G.A. Global stroke statistics. *Stroke*. – 2014; 9 (1): 6–18.
3. Белова Л.А., Машин В.В. Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии. Ульяновск: УлГУ; 2015.
4. Машин В.В., Белова Л.А., Сапрыгина Л.В., Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Сулина З.А. Факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2014; 8 (1): 4–9.
5. Belova L., Mashin V., Belova N. Hypertensive Encephalopathy: The Role of Arteriovenous Interrelations in the Formation of its Clinical Pathogenetic Subtypes. *Exper. Clin. Cardiol.* – 2014; 20 (7): 892–8.
6. Хабиров Ф.А., Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф. и др. Организация ранней реабилитации постинсультных больных с двигательным дефицитом // *Казанский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 92. – №1. – С. 97–100.
7. Бандаков М.П., Ковязина Г.В. Обоснование содержания методики физической реабилитации последствий инсульта в различные периоды заболевания // *Вестник Вятского государственного гуманитарного университета*. – 2011. – №1. – С. 90–94.
8. Белова А.Н., Прокопенко С.В. *Нейрореабилитация: Руководство для врачей*. – М., 2010. – 1288 с.
9. Бурмаа Б., Отгонбаяр Р., Чимэдсүрэн О., Сэрэд Х. Некоторые аспекты медицинской помощи при артериальной гипертензии в Монголии // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2013. – Т. 118. – №3. – С. 57–59.
10. Иркин О.И., Пархоменко А.Н. Современная тактика лечения больных с гипертензивными кризами // *Медицина неотложных состояний*. – 2010. – №2. – С. 23–25.
11. Ковальчук В.В., Богатырева М.Д., Минуллин Т.И. Современные аспекты реабилитации больных, перенесших инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2014. – №6. – С. 101–105.
12. Королев А.А., Сулова Г.А. Точечный массаж, как метод восстановительного лечения постинсультных спастических парезов и параличей // *Современные наукоемкие технологии*. – 2010. – №9. – С. 200–202.
13. Куликов А.Ю., Зинчук И.Ю. Фармакоэкономический анализ нейропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения // *Фармакоэкономика*. – 2013. – №3. – С. 17–22.
14. Гуляев А.Е., Использование нейрорегенеративного и нейропротективного эффекта церебролизина: потенциал эффективности и данные доказательной медицины.
15. Бектур К.Р., Гуляев А.Е., Ермекаева Б.А., Нургожин Т.С. Фармакоэкономические аспекты использования Церебролизина в системе фармакотерапии пациентов в постинсультный период. *Медицина. Неврология*. – 2014. – №9. – С. 49–53.

Церебролизин®



Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию

Торговое название Церебролизин®
Международное непатентованное название Нот
Лекарственная форма Раствор для инъекций / концентрат для приготовления прозрачного раствора для инфузии вишневого цвета.

Состав 1 мл раствора содержит активное вещество – церебролизина концентрат (протолизиническая пептидная фракция из белка головного мозга свиньи) 215,2 мг, вспомогательное вещество – вода для инъекций

Описание Прозрачный раствор вишневого цвета

Фармакотерапевтическая группа Нервная система. Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Код АТХ N07X

Фармакологические свойства

Фармакокинетика. Сложный состав Церебролизина, активная фракция которого состоит из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных олигопептидов, обладающих суммарным полифункциональным действием, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов. После однократного введения нейротрофическая активность Церебролизина фиксируется в плазме крови до 24 часов. Кроме того, компоненты препарата могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Доклинические исследования *in vivo* обнаружили идентичность фармакокинетического действия Церебролизина на центральную нервную систему при внутривенно-инфузионном и периферическом введении. Это является косвенным свидетельством прохождения компонентов препарата через гематоэнцефалический барьер.

Фармакодинамика. Церебролизин поддерживает регенерацию после инсульта и травматического повреждения головного мозга, тем самым помогает минимизировать последующие повреждения. Пациенты с инсультом быстрее восстанавливаются, особенно в первые несколько недель. У пациентов с черепно-мозговой травмой Церебролизин® приводит к улучшению уровня сознания и памяти и внимания. При лечении деменции Церебролизин® противодействует прогрессирующим нейродегенеративным изменениям, можно достигнуть симптоматического улучшения когнитивных способностей. Также достигнуто улучшение общего клинического состояния на ранней и поздней стадии заболевания. В моделях на животных с когнитивными нарушениями, таких как деменция или черепно-мозговая травма, Церебролизин® оказывает положительное влияние на синаптическую пластичность, одновременно улучшая обучаемость животных. В моделях церебральной ишемии Церебролизин® уменьшает объем инфаркта, снижает образование отеков, стабилизирует микроциркуляцию и нормализует пост-ишемический неврологический дефицит. Помимо прямого воздействия на нейроны, Церебролизин® также значительно повышает число транспортирующих глюкозу в гематоэнцефалическом барьере, и таким образом приводит к нормализации патологического дефицита энергии. Наблюдаются положительные эффекты Церебролизина на патологический окислительный метаболизм, также как повышенная устойчивость к гипоксическим состояниям и снижение концентрации мозгового лактата.

Показания к применению
Для поддерживающей терапии цереброваскулярных нарушений, в особенности для следующих показаний:

- сенильная деменция по типу Альцгеймера и сосудистая деменция
- постинсультные осложнения
- черепно-мозговые травмы (ушибы и сотрясения мозга)

Церебролизин используется у взрослых и пожилых пациентов (> 65 лет).

Способ применения и дозы

Взрослым и пожилым пациентам

Применяются следующие дозы:

	Ежедневные рекомендуемые дозы	Курс терапии
Сенильная деменция по типу Альцгеймера и сосудистая деменция	10 - 30 мл	4 недели
Ишемический инсульт	20-50мл	10-21 дней
Геморрагический инсульт	30-50 мл	10-21 дней
Черепно-мозговые травмы	20-50мл	7-30 дней

Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы до получения положительных результатов лечения. После проведения первого курса периодичность назначения доз может быть снижена до 2 или 3 раз в неделю. Один курс лечения соответствует длительности терапии в 4 недели (5 инъекций в неделю).

Дети и подростки
Лечение детей и подростков до 18 лет не рекомендуется вследствие недостаточности данных.

Терапевтика
Церебролизин® в дозах до 5 мл можно вводить внутримышечно и до 10 мл - путем внутривенных инъекций. Препарат в дозах от 10 до 50 мл рекомендуется вводить путем медленных внутривенных инфузий после разведения стандартными растворами. Продолжительность инфузии должна быть в пределах от 15 до 60 минут.

После разведения 0,9% раствором хлорида натрия (9 мг NaCl / мл), раствором Рингера (Na + 153,98 ммоль/л, Ca2 + 2,74 ммоль/л, K + 4,02 ммоль/л, Cl- 163,48 ммоль / л) или 5% раствором глюкозы, препарат физически и химически стабилен в течение не менее 24 часов при хранении при комнатной температуре, в защищенном от света месте.

Допускается одновременное назначение Церебролизина с витаминами и препаратами, улучшающими сердечное кровообращение, однако эти препараты не следует смешивать в одном шприце с Церебролизином.

Если Церебролизин® вводится через катетер, предназначенный для длительного вливания, система должна быть промыта физиологическим раствором натрия хлорида до и после применения.
Побочные действия: очень часто (≥ 1/10); часто (от 1/100 до <1/10); периодически (от 1 / 1.000 до <1/100); редко (от 1 / 10,00 до <1 / 1.000); очень редко (<1/10.000)

Класс систем органов	Частота	Побочное действие
Болезни иммунной системы	Очень редко	Повышенная чувствительность или аллергические реакции: покраснение кожи, зуд, жжение в месте инъекции, головная боль, боль в шее и конечностях, озноб, легкая боль в спине, одышка, коллапсозное состояние
Метаболизм и нарушения питания	Редко	Понеря аппетита
Психиатрические заболевания	Редко	В редких случаях предполагаемый эффект активации может сопровождаться возбуждением (агрессивное поведение, спутанность сознания, бессонница);
Заболевания нервной системы	Редко	При чрезмерно быстром введении может возникнуть головокружение
	Очень редко	В единичных случаях (<0,01%) - большие эпилептические припадки и судороги
Сердечно-сосудистые заболевания	Очень редко	При чрезмерно быстром введении возможно сердцебиение, аритмия
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Очень редко	Тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запоры
Заболевания кожных и подкожных тканей	Редко	При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость. Зуд.
Общие осложнения при приеме	Очень редко	Случайные реакции наблюдались в отдельных случаях, такие как покраснение кожи

По результатам исследований сообщалось о крайне редких случаях гиперемии, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, усталости, тремора, депрессии, атаксии, сонливости, гриппоподобных симптомах (насморк, кашель, инфекции дыхательных путей). Поскольку Церебролизин® используется для лечения людей пожилого возраста, а вышеуказанные нежелательные эффекты типичны для данной популяции пациентов, эти явления могут быть не связаны с применением Церебролизина.

Противопоказания

- индивидуальная непереносимость препарата
- тяжелая почечная недостаточность
- эпилепсия

Лекарственные взаимодействия

Одновременное использование антидепрессантов или ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с Церебролизином может вызвать усиление их действия. В таких случаях дозировка антидепрессанта должна быть уменьшена.

При дозировках от 30 до 40 мл Церебролизина в сочетании с высокими дозами ингибиторов МАО может повышаться артериальное давление. Не следует смешивать в одном растворе для инфузий Церебролизин® и сбалансированные растворы аминокислот.

Особые указания

С осторожностью препарат назначают при аллергических диатезах, больших судорожных припадках.

Беременность и лактация

Результаты исследований не показали признаков прямого или косвенного вредного воздействия в отношении репродуктивной токсичности. Церебролизин® не может использоваться во время беременности кроме случаев, когда лечение Церебролизином требуется вследствие клинического состояния женщины. Необходимо принять решение о прерывании грудного вскармливания или прекращения/прерывания лечения Церебролизином. При принятии этого решения необходимо также учесть соотношение положительного эффекта грудного вскармливания для ребенка и положительного эффекта применения препарата для кормящей матери.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами
Проведенные клинические испытания не указывают на снижение реакции и внимания при вождении транспорта и управлении механизмами.

Передозировка

До настоящего времени случаев передозировки или интоксикации отмечено не было. Специфических антидотов не существует. При необходимости, лечение симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл и 20 мл препарата в ампулу из темного стекла.

По 10 (для объемов 1 и 2 мл) или по 5 (для объемов 5, 10 и 20 мл) ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в темном месте, в упаковке изготовителя, при температуре не выше 25°C. Не хранить в холодильнике и не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ,

Обербург 3, АТ-4566 Унтерш, Австрия

Упаковщик

ЭВЕР Фарма Йена ГмбХ,

Отто-Шлот-Штрассе, 15, 07745 Тюрингия, Германия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Владелец регистрационного удостоверения
Представительство компании «ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» в Казахстане
Республика Казахстан, 050051,
г. Алматы, пр. Достык, 97, оф. 49
телефон: 8(727) 264-16-93, факс: 8(727) 264-17-09
e-mail: info.kz@everpharma.com
PK-PC-5N020119 от 03.08.2018 г.

Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии



М.В. Ублинский – научный сотрудник, А.В. Манжурцев – научный сотрудник, П.Е. Меньшиков – научный сотрудник, Т.А. Ахадов – д.м.н., профессор, руководитель, Н.А. Семенова – гл. научный сотрудник ФГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», г. Москва

Исследование структурно-функциональной организации головного мозга в норме и при патологии является одним из приоритетных и интенсивно развивающихся направлений нейронауки в новом столетии. Прижизненные исследования структуры, метаболизма, кровотока, функций головного мозга в настоящее время базируются главным образом на биологически безопасных, не связанных с ионизирующим излучением технологиях визуализации, основанных на магнитно-резонансной томографии (МРТ). В обзоре представлено подробное описание основ таких высокоинформативных методик, занявших прочное место в современном исследовательском арсенале, как функциональная МРТ (фМРТ) и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Представлены возможности и преимущества этих методик, в том числе при их совместном применении с другими нейровизуализационными технологиями (МР-трактография и др.). Авторы убеждены, что совместное применение всех возможностей МРТ в одном исследовании позволит создать комплексный подход к изучению физико-химических механизмов, лежащих в основе функционирования мозга, что имеет как фундаментальное, так и прикладное значение.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография головного мозга, функциональная МРТ, МР-спектроскопия, мультимодальные исследования.

M.V. Ublinskiy, A.V. Manzhurtsev, P.E. Men'shchikov, T.A. Akhadov, N.A. Semenova
Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow

Multimodal studies of the human brain using functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy

Studying the brain structure and function in health and disease is one of the most important and intensively developing fields of neuroscience in the new century. Now days, *in vivo* studies of brain structure, metabolism, blood flow and function are mostly performed using safe imaging technologies not requiring ionizing radiation and based on magnetic resonance imaging (MRI). In this review, the detailed description of the principles of commonly used techniques that provide high-quality information about the brain, such as functional MRI (fMRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS), is presented. The potential and advantages of these methods including their use in combination with other imaging techniques (MR-tractography etc.) are outlined. The authors believe that combining all MRI options in one study may produce a complex approach for exploring physical-chemical mechanisms underlying brain function which may be of value for basic and applied research.

Keywords: brain magnetic resonance imaging, functional MRI, MR-spectroscopy, multimodal imaging.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется для визуализации анатомического строения органа и базируется на специфичности времен релаксации протонов воды T_1 и T_2 в сером и белом веществе, в крови и цереброспинальной жидкости. Это позволяет по данным, полученным *in vivo*, построить изображения анатомических структур и локусов мозга. Получение и анализ изображений являются также необходимым элементом в проведении исследований микроструктуры, функциональной гемодинамики и метаболизма мозга *in vivo*: по результатам МРТ локализуют зоны интереса и соотносят метаболические сдвиги и данные функциональной гемодинамики с типом вещества мозга.

Функциональная МРТ (фМРТ) позволяет выделить локусы нейроактивации и установить связи между ними; метод использует локальное изменение концентрации парамагнетика дезоксигемоглобина (dHb), обусловленное изменением локального кровотока в связи с меняющейся активностью нейронов. Анализ временных зависимостей изменения контраста, вызванного изменением концентрации dHb относительно концентрации оксигенированного гемоглобина (Hb), дает возможность оценить влияние нейроактивации на локальные скорости потребления кислорода и глюкозы.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) позволяет измерить внутриклеточные концентрации низкомолекулярных соединений, присутствующих в цитозоле в свободном состоянии, и получить данные об изменениях концентраций этих веществ в динамике метаболических процессов в норме и патологии. Метод использует информацию о сдвиге резонансной частоты ядра под влиянием экранирующего поля электронов в атомах и молекулах.

Диффузионно-тензорная трактография (ДТТ) использует параметры диффузии воды для характеристики особенностей микроструктуры проводящих путей.

Основным ограничением перечисленных методов является их низкая чувствительность, что особенно существенно для МРС, поскольку в отличие от всех видов томографии, где исследуется поведение МР-сигнала протонов воды (содержание которой в тканях составляет 90%), в МРС наблюдают сигналы соединений, присутствующих в клетках в концентрациях на порядки ниже. Даже при работе на самых чувствительных ядрах

(^1H , гиромангнитное отношение $\gamma=42,57$ МГц/Т) в полях с максимально разрешенной при исследовании человека напряженностью постоянного магнитного поля (3 Тесла) удается наблюдать МР-сигналы от соединений, присутствующих в объеме не менее 8 см^3 в концентрации не ниже 1 мМ. В клетках в таких количествах содержатся конечные продукты метаболических путей (например, многие аминокислоты, лактат, АТФ), источники энергии (жиры, гликоген), некоторые биохимические предшественники (холин, инозитол, нейротрансмиттеры).

Низкая чувствительность искупается возможностью получения в одном исследовании большого объема разнородной информации о структуре, функции и метаболизме.

Основы фМРТ

Выполнение любого задания сопряжено с повышением нейрональной активности, которая, в свою очередь, приводит к увеличению метаболических затрат в головном мозге [1]. С нейрональной активации в локальных областях головного мозга начинается ряд физиологических и физико-химических изменений нервной ткани. К физиологическим эффектам стимуляции относится вазодилатация, в результате которой увеличивается локальный объем крови (объем крови на единицу мозговой ткани – CBV) и скорость кровотока (CBF). Физико-химическим эффектом нейроактивации является изменение концентраций dHb и (Hb), которое детектируется как BOLD-сигнал (blood oxygen level dependent).

Впервые механизм формирования BOLD-сигнала был описан S. Ogawa и T.M. Lee при исследовании головного мозга крыс на магнитах с напряженностью магнитного поля

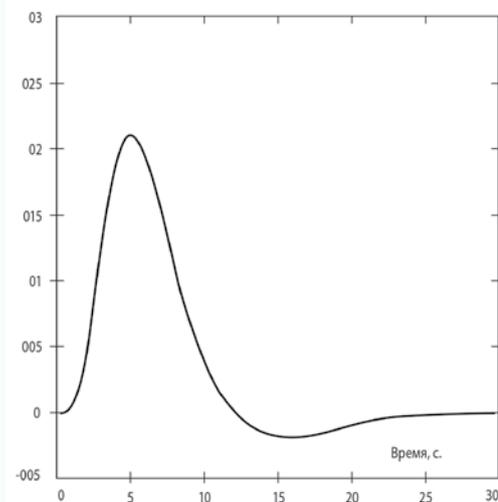


Рисунок 1. Вид графика функции гемодинамического ответа

7 Тесла. Авторы заметили, что контраст изображения зависит от региональной нейрональной активности [2]. Вскоре этот эффект был безупречно продемонстрирован на мозге кошек в периоде аноксии [3].

dHb является парамагнетиком, ограниченным внутриклеточным пространством эритроцита, который, в свою очередь, ограничен пространством сосуда. dHb создает локальную неоднородность магнитного поля, что приводит к снижению интенсивности BOLD-сигнала. При уменьшении отношения $[\text{dHb}]/[\text{Hb}]$ однородность магнитного поля увеличивается, что приводит к увеличению T_2 и возрастанию интенсивности BOLD-сигнала.

Оценить изменение концентрации dHb/Hb позволяет функция гемодинамического ответа (HRF). Необходимо несколько секунд, чтобы церебральный кровоток отреагировал на потребность мозга в кислороде и глюкозе. Расширение сосудов приводит к возрастанию CBF и CBV. Гемодинамическая реакция сосудистой системы компенсирует повышенное потребление кислорода в первые секунды избыточной доставкой Hb, что уменьшает соотношение dHb/Hb и приводит к росту интенсивности BOLD-сигнала.

Ответ нейронов на возбуждение происходит быстро, спустя несколько сот миллисекунд [4] после совершения действия; BOLD-ответ начинается через 1–2 с. (рис. 1) [4]. Следовательно, BOLD прямо не связан с нейрональной активностью и в первую очередь зависит от суммы всей синаптической активности нейронов в заданном объеме ткани – локального потенциала поля [5].

Основанная на регистрации BOLD технология фМРТ широко используется для

выявления зон активности в мозге в норме и при различных заболеваниях центральной нервной системы [6]. При этом флуктуации BOLD обычно рассматриваются как показатель изменения активности соответствующих нейронных сетей.

Церебральная скорость метаболизма обычно выражается в скорости потребления кислорода ($CMRO_2$), т.к. метаболизм глюкозы на 90% аэробный; поэтому CMR совпадает с потреблением кислорода [7]. Энергетические потребности различных типов нейронов оказывают влияние на форму их электроактивности. Большие проекционные нейроны, которые выполняют энергоёмкие процессы на обширной поверхности мембран, имеют относительно большую потребность энергии.

Недавние исследования показали количественную связь между фМРТ-изображением и определенными типами церебральных нейротрансмиттеров [8].

Синаптическая активность тесно связана с потреблением глюкозы [9] через локальное увеличение церебрального кровотока (CBF). Основанные на данных ПЭТ измерения CBF и скорости потребления кислорода ($CMRO_2$) в головном мозге человека при зрительной и соматосенсорной стимуляции [10] показывают, что увеличение CBF опережает увеличение $CMRO_2$, это приводит к увеличению уровня капиллярной и венозной оксигенации. BOLD-сигнал определяется несоответствием между увеличением CBF и изменением $CMRO_2$:

$$\%BOLD = M \frac{\Delta CBF / CBF - \beta \Delta CMRO_2 / CMRO_2}{\Delta CBF / CBF + 1} - \frac{1}{\beta} \times \frac{\Delta CBV_v}{CBV_v}$$

M – константа калибровки, $\beta=1,5$.

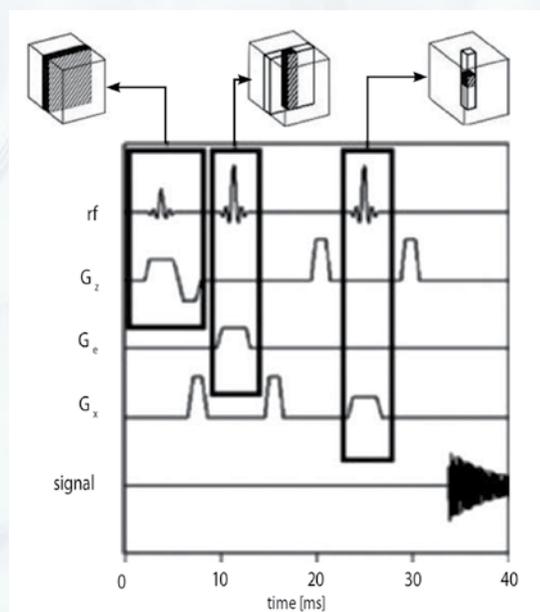


Рисунок 2. Выделение VOI на пересечении ортогональных плоскостей, выбираемых срез-селективными и фазовыми градиентами

Было показано [11], что в соматосенсорной коре крыс отклик на стимул кровотока происходит на 0,5–1 с. раньше, чем BOLD-ответ. Известно, что функциональный ответ $CMRO_2$ начинается раньше, но достигает своего максимума позже, чем BOLD-ответ [12]. Одной из причин сдвига максимума значения $CMRO_2$ относительно фМРТ считается временная задержка между скоростью потребления кислорода митохондриями и изменением в уровне оксигенации крови [13].

Локализационная магнитно-резонансная спектроскопия, протонная (1H) МРС

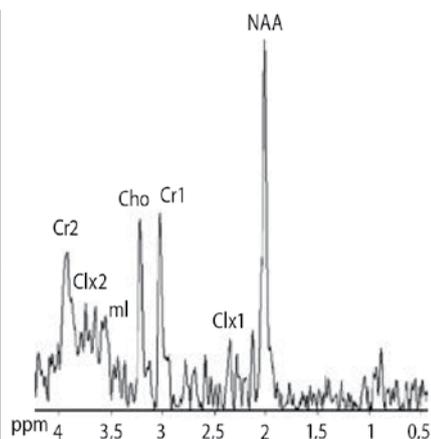
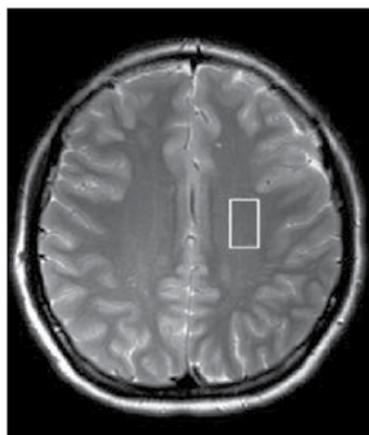
Современные магнитно-резонансные томографы позволяют получать хорошо разрешенные 1H МР-спектры мозга в течение нескольких минут, что делает возможным исследование динамики метаболических процессов. Поскольку разные локусы мозга различаются по клеточному составу и имеют разные метаболические характеристики, для получения адекватных данных необходима локализация чувствительного объема (VOI – Volume of Interest). Локализация достигается с помощью специальных импульсных последовательностей [14], которые включают в себя три ортогональных срез-селективных импульса и градиенты, расфазированные ядерные спины и нивелирующие сигнал от окружающих VOI тканей (рис. 2).

В основном используются две импульсные последовательности: PRESS (Point Resolved Spectroscopy) и STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode). Спектр возникает вследствие диамагнитного момента атомов, который обусловлен движе-

нием электронов химической связи при наложении внешнего поля. Движение электронов образует эффективные токи и, следовательно, создает вторичное магнитное поле, пропорциональное внешнему магнитному полю и противоположно направленное. Это приводит к появлению константы экранирования σ (для протонов значения $\sigma \sim 10^{-5} - 10^{-6}$). Электронное экранирование вызывает небольшой сдвиг резонансной частоты. Этот сдвиг обусловлен электронами химической связи и поэтому называется химическим сдвигом δ . Величины δ малы по сравнению с резонансной частотой ядра и измеряются в миллионных долях от значения резонансной частоты. Величины δ отсчитывают от выбранного стандарта. В 1H МР-спектрах это сигнал протонов воды ($\delta=4,7$ ppm), в ^{31}P МР-спектрах – сигнал фосфатной группы фосфокреатина ($\delta=0$ ppm).

1H МРС существенно осложняется наличием в клетках и тканях большого количества воды (около 95%), сигнал которой в 1H МР-спектрах биологических систем является доминирующим и мешает наблюдению сигналов метаболитов. От сигнала протонов воды избавляются с помощью специальных методов, разработанных для МРС. Наиболее часто используется режим преднасыщения селективными импульсами 90° на частоте протонов воды.

В 1H МР спектрах мозга в норме (рис. 3) детектируются сигналы N-ацетильной группы N-ацетиласпартата (NAA, $\delta=2,0$ ppm), протонов группы $N^+(CH_3)_3$ в составе холинсодержащих соединений (Cho, $\delta=3,2$ ppm), N-метильной группы фосфокреатина и креатина (Cr, $\delta=3,0$ ppm), CH_2 -групп глутамата и глутами-



NAA – N-ацетиласпартат; Glx – глутамат и глутамин; Cr – креатин+фосфокреатин; Cho – холинсодержащие соединения; mI – миоинозитол.

Рисунок 3. Протонный спектр белого вещества головного мозга (теменная доля), норма

на (Glx, $\delta=2,2$ и $3,7$ ppm), сигнал 1, 3, 4, 6-протонов шестичленного кольца инозитола (mI, $\delta=3,56$ ppm) [10]. В условиях гипоксии и ишемии в спектрах появляются сигналы метильной группы лактата (Lac, $\delta=1,34$ ppm). Сигнал метильных и метиленовых протонов (Lip, $\delta=0,9$ и $1,3$), возникающий при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся гибелью клеток с последующим разрушением клеточной мембраны, обычно относят к жирнокислотным фрагментам липидов [15].

В спектрах мозга *in vivo* каждый из сигналов исполняет роль маркера. Два сигнала – NAA и mI – используются как клеточные маркеры. NAA – нейрональный маркер, поскольку в измеряемых методом МРС концентрациях присутствует только в нейронах; интенсивность этого сигнала пропорциональна уровню функционально полноценных нейронов в исследуемом объеме. Сигнал mI – маркер астроцитов; рост интенсивности этого сигнала указывает на активацию глии или активацию пролиферации астроцитов [30]. Остальные сигналы относятся к соединениям, распространенным во всех типах клеток нервной ткани. Их используют как метаболические маркеры [16]. Сигналы Cr и Cho являются показателями энергетического и липидного обмена соответственно. В нормаль-

ном мозге человека концентрация глутамата значительно превышает концентрацию глутамина, поэтому интенсивность сигнала Glx характеризует уровень возбуждающего нейромедиатора глутамата.

N-ацетиласпартат (NAA). NAA – аминокислота, обнаруженная в мозге в высоких концентрациях [17]. Содержание NAA в различных отделах мозга может достигать 10 мМ. Поэтому NAA хорошо детектируется в протонных спектрах мозга [15]. NAA синтезируется в митохондриях нейронов из аспартата и ацетил-коэнзима А под действием L-аспартат-N-ацетилтрансферазы и в незначительных количествах образуется как продукт катаболизма нейротрансмиттера N-ацетиласпартил-глутамата [18]. Разлагается NAA путем гидролиза в олигодендроцитах.

Несмотря на то что изучение NAA продолжается более 50 лет, роль NAA в головном мозге до сих пор полностью не выяснена. Ряд данных свидетельствуют, что NAA участвует в транспорте воды, образующейся в нейронах при окислении глюкозы, против градиента концентрации из нейронов в олигодендроциты [19]. Кроме того, NAA служит источником аспартата и ацетильных групп в синтезе миелина, а также участвует в биосинтезе липидов мозга. Предполагает-

ся, что NAA выполняет функцию сигнальной молекулы в системе нейроны-глия [20]. NAA обнаруживается в ЦНС и лишь в незначительных количествах присутствует в периферических тканях [15]. Серое вещество мозга содержит больше NAA, чем белое вещество [21]. Исследования экстрактов клеточных культур нейронов и астроцитов и данные иммуногистохимических анализов [22] показали, что NAA локализуется в нейронах. Эти данные и послужили основанием для использования NAA в качестве клеточного маркера нейронов.

Оценку интенсивности сигнала NAA в спектрах мозга *in vivo* применяют в медицинской диагностике для выявления и мониторинга различных патологических состояний мозга. Снижение уровня NAA интерпретируется как индикатор гибели или дисфункции нейронов, тогда как высокое содержание NAA связывают с высоким уровнем неповрежденных нейронов [23, 24].

Восстановление NAA при лечении заболеваний, причиной которых является не гибель нейронов, а их дисфункция, свидетельствует о том, что NAA отражает уровень функционально полноценных нейронов [21].

Креатин + фосфокреатин. Креатин (Cr) образуется в две стадии с участием аргинин-глицин-амидинотрансферазы и гуанидиноацетат-метилтрансферазы. Показано, что в нейронах и глиальных клетках в большом количестве экспрессируются гены обоих ферментов [25]. Предполагают, что основное количество церебрального Cr имеет эндогенное происхождение [25].

Фосфокреатин (PCr) образуется путем фосфорилирования Cr с помощью ЛТФ. Реакция обратима и при необходимости восполнения ЛТФ сдвигается в сторону его образования: например, в условиях ишемии под действием креатинкиназы фосфатная группа PCr переносится на АДФ, образуется ЛТФ и Cr. При этом в ^1H МР-спектрах интенсивность сигнала Cr+PCr остается постоянной. Поэтому интенсивность

резонанса Cr часто используют при анализе спектров мозга как концентрационный стандарт, хотя показано, что во множестве патологических состояний интенсивность сигнала Cr в спектрах мозга меняется.

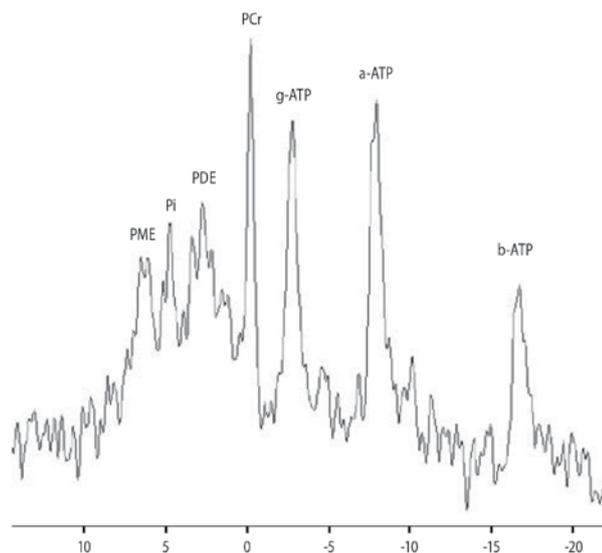
Холинсодержащие соединения (Cho). Сигнал Cho представляет собой сумму сигналов холинсодержащих соединений – фосфохолина, глицерофосфохолина и холина. Основной вклад в сигнал Cho в мозге вносит глицерофосфохолин. Глицерофосфохолин и фосфохолин являются продуктами синтеза и гидролиза мембранных фосфолипидов [26]. Для выяснения источников изменения интенсивности сигнала Cho необходимо использование ^{31}P МРС, где сигналы этих соединений имеют различные значения δ и могут быть исследованы каждый в отдельности. В протонных спектрах мозга увеличение интенсивности сигнала Cho является признаком демиелинизации, дегенерации клеточных мембран или активации пролиферации клеток (опухолеподобное образование) [27].

Лактат (Lac). Сигнал Lac не обнаруживается в спектрах нормального мозга. Lac возникает при гипоксии и ишемии или при митохондриальных дисфункциях, как конечный продукт анаэробного гликолиза. Увеличение интенсивности сигнала Lac также обнаруживается в зоне накопления макрофагов (например, при остром воспалении) [28].

Липиды. Сигналы липидов не детектируются в нормальной ткани мозга и возникают вследствие разрушения клеточной мембраны в зонах некроза [29].

Миоинозитол (mI). Глиальный маркер mI является осмолитом в астроцитах. Этот метаболит – участник липидного метаболизма и метаболизма вторичных фосфорных мессенджеров [30].

Глутамат-глутамин (Glx). Glx – это суперпозиция сигналов глутамата (Glu) и глутамина (Gln). Глутамат – это основной возбуждающий нейромедиатор, а глутамин является продуктом гидролиза и предшественником синтеза глутамата.



PCr – фосфокреатин; α -АТФ, β -АТФ, γ -АТФ – АТФ; Pi – неорганический фосфат; PME – фосфомоноэфиры (фосфохолин + фосфоэтаноламин); PDE – фосфодиэфиры (глицерофосфохолин + глицерофосфоэтаноламин).

Рисунок 4. ^{31}P -МРС белого вещества

Магнитно-резонансная спектроскопия на ядрах ^{31}P (^{31}P -МРС)

Атом фосфора является идеальным элементом для МРС. Сигналы ^{31}P -содержащих соединений, обычно наблюдаемые в спектрах биологических тканей, лежат в значительно более широком диапазоне химических сдвигов (от $\delta=250$ ppm до $\delta=-250$ ppm), чем сигналы у ядра ^1H . Это существенно ограничивает возможности одновоксельной ^{31}P -МРС: для получения удовлетворительного соотношения сигнал/шум при одном и том же времени сканирования необходимо увеличивать объем вокселя. Другим способом увеличить качество полученных спектральных данных является использование двухмерной МРС. Таким образом, спектральная информация может быть представлена как функция двух переменных. Это позволяет достигнуть достаточно хорошего разрешения в сложных спектрах, которые в одномерном случае представляют собой наложение перекрывающихся линий.

Локализация и возбуждение объема интереса при ^{31}P -МРС наиболее часто осуществляется с использованием последовательности ISIS (Image Selected In vivo Spectroscopy). В ^{31}P -спектрах мозга (рис. 4) регистрируются сигналы от фосфатных групп участников эне-

гетического метаболизма фосфокреатина (PCr, $\delta\text{PCr}=0$ ppm), АТФ и АДФ (β -АТФ, $\delta=-16,4$ ppm; α -АТФ+ α -АДФ, $\delta=-7,6$ ppm; γ -АТФ+ β -АДФ, $\delta=-2,6$ ppm), неорганического фосфата (Pi, $\delta\text{Pi}=4,7$ ppm), участников липидного обмена, фосфомоноэфиров фосфохолина и фосфоэтанолamina (PME, $\delta=6,5$ ppm) и фосфодиэфиров глицерофосфохолина и глицерофосфоэтанолamina (PDE, $\delta=2,5$ ppm). По величине δ_{Pi} можно вычислить значение pH [15]. Регистрируемый в спектрах сигнал Pi относится к цитоплазматическому неорганическому фосфату, поэтому δ_{Pi} является индикатором кислотности внутриклеточной среды.

Фосфомоноэфиры, так же как и фосфодиэфиры, – это промежуточные продукты синтеза и дегенерации мембранных фосфолипидов, относительные концентрации этих метаболитов служат показателями активации синтеза (если возрастает PME) или распада (если возрастает PDE) мембранных фосфолипидов. Процессами, ведущими к образованию фосфомоноэфиров, являются: а) фосфорилирование соответствующих оснований (в основном, холина и этаноламина) киназами; б) расщепление под действием фосфолипазы С соответствующих фосфолипидов; в) расщепление под действием фосфодиэстеразы соответствующих фосфодиэфиров, например, гли-

церилфосфатидилхолина (GPC) и глицерилфосфатидилэтаноламина (GPE). Фосфомоноэфиры разрушаются фосфолипазой D с образованием неорганического фосфата (Pi) и соответствующего амина. Фосфодиэфиры (PDE), такие как GPE и GPC, – это основные продукты разрушения мембранных фосфолипидов. Данный процесс происходит под действием фосфолипаз A1 и A2. Затем фосфодиэстеразы гидролизуют PDE до соответствующих PME. Из схемы метаболизма PME и PDE следует, что параметр PME/PDE может служить оценкой оборота мембранных фосфолипидов.

³¹P-MPC позволяет обнаружить макроэргические соединения PCr и АТФ. Ядра фосфора, принадлежащие атомам в разных структурных фрагментах молекулы АТФ, имеют разные показатели δ , вследствие чего в спектре наблюдаются три сигнала АТФ, соответственно от α , β и γ -фосфатных групп. АТФ в качестве источника энергии постоянно расходуется и синтезируется.

Самым быстрым процессом синтеза АТФ является креатинкиназная реакция. В ней участвуют PCr и молекула АДФ. Фосфатная группа PCr в присутствии фермента креатинкиназы фосфорилирует с образованием АТФ, реакция обратима. Вследствие гидролиза высокоэнергетических фосфатов (в нашем случае, АТФ и фосфокреатина) образуется неорганический фосфат (Pi). Энергия, выделяющаяся при гидролизе, затрачивается клеткой на синтез, ионный транспорт и механическую работу.

Диффузионно-тензорная трактография

ДТТ – еще одна технология МРТ, весьма информативная в изучении головного мозга. Измерение коэффициента диффузии тканевой воды в трех ортогональных плоскостях позволяет построить матрицу векторов диффузии. Изменения фазы вследствие диффузии приводят к снижению интенсивности МРТ-сигнала. Диффузия тканевой

воды в белом веществе ограничена миелином. Если аксоны миелинизированы, вода диффундирует преимущественно вдоль направления нервных волокон. Следовательно, диффузия воды в белом веществе пространственно анизотропна. Комбинация ДТТ с методами фМРТ и МРС обеспечивает уникальную возможность исследовать анатомическую структуру, микроструктуру, зоны нейроактивации и обменные процессы в выбранных локусах мозга *in vivo*. Современные высокопольные медицинские МР-томографы позволяют получать эту информацию в одном исследовании.

Реализация такого мультимодального исследования – путь к созданию полной картины физико-химических механизмов, лежащих в основе функционирования мозга в норме и при различных патологических состояниях. ■

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

1. Graham G.D., Kalvach P., Blamire A.M. et al. Clinical correlates of proton magnetic resonance spectroscopy findings after acute cerebral infarction. *Stroke*. – 1995; 26: 225–229. PMID: 7831692. DOI: 10.1161/01.STR.26.2.225.
2. Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1994; 91: 10625–10629. PMID: 7938003. DOI: 10.1073/pnas.91.22.10625.
3. Vazquez A.L., Fukuda M., Kim S.G. Evolution of the dynamic changes in functional cerebral oxidative metabolism from tissue mitochondria to blood oxygen. *J. Cereb Blood Flow Metab*. – 2012; PMID: 22293987. PMID: PMC3318152. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.198.
4. Kim H., Jin S.T., Kim Y.W. et al. Risk Factors for Early Hemorrhagic Progression After Traumatic Brain Injury: A Focus on Lipid Profile. *Journal of neurotrauma*. – 2015. PMID: 25557755. DOI: 10.1089/neu.2014.3697.
5. Magistretti P.J., Pellerin L., Rothman D.L., Shulman R.G. Energy on demand. *Science*. – 1999; 283: 496–497. PMID: 9988650.
6. Erin L., Habecker F., Melissa A. et al. fMRI in Psychiatric Disorders. *NeuroMethods*. – 2009; 41: 615–656.
7. Ames A. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Brain Res Rev*. – 2004; 34: 42–68. PMID: 11086186.
8. Merboldt K., Hanicke W., Frahm J. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance*. – 1969; 64 (3): 479–486. PMID: 1881309. DOI: 10.1016/0022-2364(85)90111-8.
9. Rink P.A. *Introduction into Magnetic Resonance in Medicine*. Stuttgart – New York: Theme Medical Publishers Inc. – 1990; 228 p.
10. Fox P.T., Raichle M.E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1986; 83: 1140–1144. PMID: 3485282. PMID: PMC323027. DOI: 10.1073/pnas.83.4.1140.
11. Skripuletz T., Manzel A., Gropengieper et al. Pivotal role of choline metabolites in remyelination. *Brain*. – 2015; 138: 398–413. PMID: 25524711. DOI: 10.1093/brain/awu358.
12. Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1990; 87: 9868–9872.
13. Westin C.F., Maier S.E., Mamata H. et al. Processing and visualization of diffusion tensor MRI. *Medical Image Analysis*. – 2002; 6 (2): 93–108. PMID: 12044998.
14. Hollian A., Owen C.S., Wilson D.F. Control of Respiration in Isolated Mitochondria: Quantitative Evaluation of the Dependence of Respiratory Rates on [ATP], [ADP], and [Pi]. *Arch. Biochem. Biophys*. – 1977; 181: 164.
15. Diehl P., Fluck E., Gunther H. et al. NMR. Basic principles and progress. *In vivo Magnetic resonance spectroscopy III: In vivo Magnetic resonance spectroscopy III: potential and limitations*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag. – 1992; 190: 35.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», Том 12, №1, 2018 г., стр. 54–60.

УДК: 616.8-009

Дифференциальный диагноз боли в неврологической практике



У.А. Халилова, В.В. Скворцов – д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена особенностям течения болевого синдрома, подходам к диагностике, выбору терапии.

Ключевые слова: боль, терапия боли, болевой синдром, неврология, НПВС, диагностика, невропатическая боль.
U.A. Khalilova, V.V. Skvortsov
VSMU, Volgograd

The differential diagnosis of pain in neurological practice and application in practice was Ketonal neurologist

This article is devoted to the peculiarities of the pain syndrome, approaches to diagnosis, choice of therapy

Keywords: pain, pain therapy, pain syndrome, neurology, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diagnostics, neuropathic pain.

Частота встречаемости невропатической боли (НБ) как в популяции, так и на амбулаторном приеме у врачей самых разных специальностей достаточно высока. Согласно новейшим эпидемиологическим исследованиям, НБ в популяции встречается в среднем в 6–7%. На амбулаторном приеме у невролога эти пациенты составляют в среднем около 18% от общего количества обратившихся пациентов [13].

Международная ассоциация по изучению боли (International Association for Study of Pain, IASP) определяет боль как неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения [1, 12]. Невропатическая боль (НБ) – это боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы на любом ее

уровне, начиная от периферических нервов и заканчивая корой больших полушарий головного мозга (кроме изолированной дисфункции ноцицептивных (болевых) рецепторов, дисфункция которых формирует ноцицептивную боль) [11].

Боль неоднородна, имеет множество характеристик и возникает вследствие различных патофизиологических механизмов, лежащих в основе того или иного заболевания. Именно поэтому для успешного лечения болевого синдрома медикаментозная терапия должна подбираться в соответствии с типом боли и особенностями ее патогенеза [24].

Диагностика

На сегодняшний день используются следующие международные критерии диагностики НБ [19]:

1. Локализация боли в нейроанатомической зоне.

2. История поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы.
3. Выявление в нейроанатомической зоне позитивных или негативных сенсорных симптомов.
4. Объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы.

Диагноз НБ имеет высокую вероятность при наличии 1-го и 2-го критериев в сочетании с 3-м или 4-м, умеренную вероятность только при наличии критериев 1 и 2. Для выявления НБ разработаны различные опросники и комбинированные шкалы, включающие оценку как субъективных жалоб, так и объективной неврологической симптоматики [13, 14].

В нормальных условиях существует гармоничное взаимоотношение между интенсивностью стимула и ответной реакцией на него на

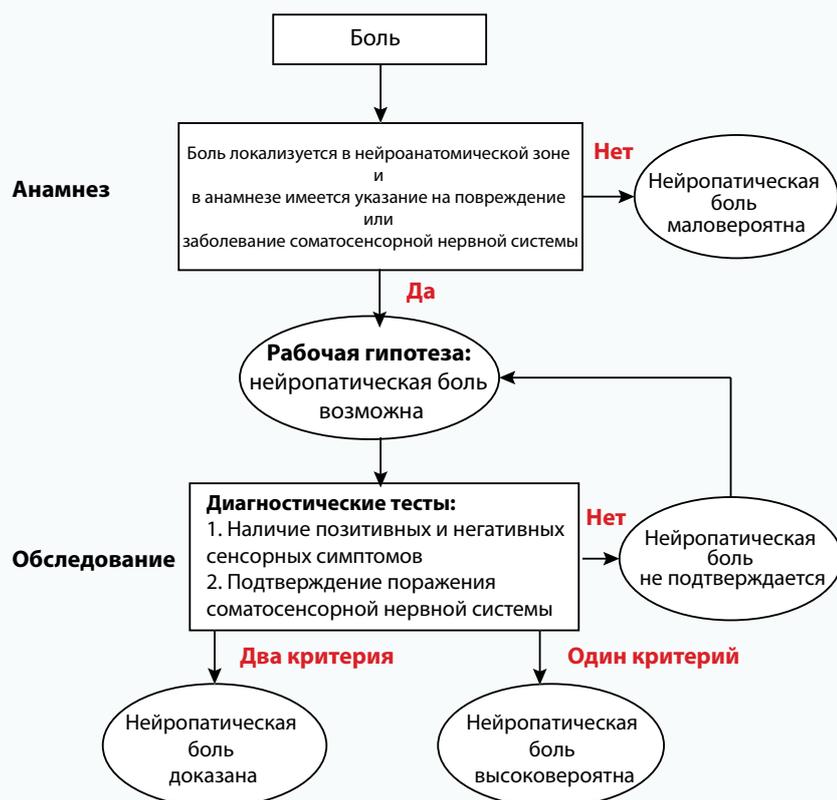


Рисунок. Практическое использование диагностических критериев нейропатической боли

всех уровней организации болевой системы [15, 23].

Однако повреждающие воздействия часто приводят к изменению функционального состояния (повышенной реактивности) болевой системы, что дает начало ее патофизиологическим изменениям.

С точки зрения временной характеристики боли различают транзиторную, острую и хроническую боль [16].

Транзиторная боль провоцируется активацией ноцицептивных преобразователей рецепторов кожи или других тканей тела при отсутствии значимого повреждения ткани и исчезает раньше его заживления. Функция такой боли обуславливается скоростью возникновения после стимуляции и скоростью устранения, что указывает на отсутствие опасности повреждающего воздействия на организм. В клинической практике, например, транзиторная боль наблюдается во время внутримышечной или внутривенной инъекции. Предполагается, что транзиторная боль существует для защиты человека от угрозы физического

повреждения внешнесредовыми факторами в форме своеобразного обучения или болевого опыта [18, 19].

Острая боль – необходимый биологический приспособительный сигнал о текущем, начинающемся или уже произошедшем повреждении. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенным болевым раздражением поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов или нарушением функции гладкой мускулатуры внутренних органов без повреждения тканей. Длительность острой боли ограничивается временем восстановления поврежденных тканей. В неврологической практике причинами острой боли чаще других являются обострения вертеброгенных поясничных или цервикогенных дисфункций [11, 17].

Хроническая боль – рассматривается как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». На практике это может занимать несколько недель или больше шести месяцев. К хроническим болям можно отнести и по-

вторяющиеся болевые состояния (невралгии, головные боли различного генеза и др.). Дело, однако, заключается не столько во временных различиях, сколько в качественно различающихся нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. Главное в том, что острая боль всегда симптом, а хроническая боль может становиться по существу самостоятельной болезнью [20]. Понятно, что и терапевтическая тактика при устранении острой и хронической боли имеет существенных особенностей. Хроническая боль в своей патофизиологической основе может иметь патологический процесс в соматической сфере и/или первичную, или вторичную дисфункцию периферической или центральной нервной системы, она также может быть вызвана психологическими факторами [24].

Лечение

В настоящее время лидирующую позицию в терапии болевого синдрома занимают нестероидные противовоспалительные препараты. Благодаря своему механизму действия НПВП лучшим образом зарекомендовали себя при острой ноцицептивной боли слабой и умеренной интенсивности. Преимущество НПВП заключается в наличии не только обезболивающего, но и противовоспалительного эффекта [9]. Терапевтические эффекты НПВП основаны на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Различают две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 постоянно присутствует во всех тканях, ЦОГ-2 синтезируется на фоне воспаления. Особый интерес представляют новые лекарственные формы НПВП, позволяющие сохранить выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие и одновременно уменьшить степень нежелательного воздействия на желудочно-кишечный тракт [5–7].

К новым НПВП относится Кетонал, основным действующим веществом которого является ке-

топрофен. По химической структуре кетопрофен относится к группе производных пропионовой кислоты. Он неселективно ингибирует ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и, частично, липооксигеназу. Мощный противовоспалительный и анальгетический эффект кетопрофена связан с тем, что он обладает как периферическим, так и центральным механизмом действия, поэтому применяется даже при выраженном болевом синдроме [16, 21]. В периферических тканях кетопрофен подавляет синтез простагландинов, стабилизирует лизосомальные мембраны, обладает отчетливой антибрадикининовой активностью. Благодаря высокой липофильности молекула кетопрофена проникает через гематоэнцефалический барьер, где реализует свое центральное действие: снижает синтез простагландинов и блокирует рецепторы возбуждающих аминокислот в спинном мозге. Кетонал представляет собой инновационную форму НПВП. Он отличается как от обычных, так и от пролонгированных форм способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет: белые (около 60% от общего количества) и желтые, покрытые оболочкой (около 40%). Кетопрофен быстро высвобождается из белых пеллет и медленно – из желтых, что обуславливает сочетание быстрого и пролонгированного действия препарата [8, 22]. Одна капсула Кетонала ДУО содержит 150 мг кетопрофена, что не превышает стандартную суточную дозу препарата. Капсулы Кетонал с модифицированным высвобождением обладают следующими преимуществами [7, 25]:

- содержат оптимальную суточную дозу кетопрофена, позволяющую сократить частоту приема препарата до одного раза в сутки, что удобно в применении;
- обеспечивают более стабильную концентрацию препарата в крови в течение 24-часового интервала;

- сводят к минимуму раздражающее действие препарата на желудочно-кишечный тракт;
- повышают комплаентность пациентов благодаря однократному суточному приему препарата.

Кетонал – доказанная эффективность

В настоящее время накоплен большой опыт применения кетопрофена в различных клинических ситуациях. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном R. Lange, R. Lentz (1995) в параллельных группах у 345 больных, показано преимущество кетопрофена для купирования острой боли перед такими препаратами, как напроксен и ибупрофен [9, 22]. Кетопрофен успешно применяется при синдроме «боль в нижней части спины». В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании H. Zippel, A. Wagenitz (2007) с участием 370 больных кетопрофен в дозе 50 мг 2 раза в день внутримышечно оказался эффективнее диклофенака в дозе 75 мг 2 раза в день внутримышечно [6]. У больных, получавших кетопрофен, отмечено более выраженное снижение боли при хорошей переносимости [10]. Б.Р. Гельфанд и соавт. (2002) проводили сравнение анальгетической эффективности кетопрофена и кеторолака у больных в послеоперационном периоде. Результаты исследования показали, что выраженность боли по визуально-аналоговой шкале была достоверно ниже в группе получающих кетопрофен, по сравнению с группой больных, принимавших кеторолак. Нежелательные явления наблюдали у 4% пациентов, принимавших кетопрофен, и у 14%, принимавших кеторолак. У больных, получавших в качестве анальгетической терапии кетопрофен, серьезных нежелательных явлений не отмечали [11, 26].

Кетопрофен широко применяется за рубежом для анальгезии в послеоперационном периоде. В работе F. Aubrun и соавт. (2000) было показано, что назначение кетопрофена приводит к снижению дозы морфи-

на в послеоперационном периоде на 33% [12]. Кетопрофен обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической эффективностью и при лечении ревматических заболеваний. Кетопрофен показывает эффективность, превышающую таковую диклофенака, при лучшей переносимости. В исследовании I. Jokhio (1998) при хорошем анальгетическом эффекте у 87% больных, принимавших кетопрофен, хорошая переносимость отмечена у 72%, в то время как среди пациентов, принимавших диклофенак, хорошая переносимость наблюдалась лишь в 50% случаев [13]. A. Calin и соавт. (1977) установили, что кетопрофен в дозе 150–300 мг в сутки в течение 3 месяцев также показал лучшую эффективность и переносимость по сравнению с ибупрофеном в суточной дозе 1200–2400 мг у больных ревматоидным артритом в двойном слепом контролируемом исследовании в параллельных группах [5, 14].

В России в 2012 г. было проведено многоцентровое (включавшее 10 городов РФ) открытое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Кетонал в лечении дорсалгии. Всего в исследовании приняли участие 349 пациентов, которые получали Кетонал в дозе 150 мг/сут. в течение 7 дней. Полученные данные продемонстрировали достоверное снижение уровня боли в спине как в покое, так и в движении ($p < 0,001$). 82,1% пациентов и 79,3% врачей сообщили о полном отсутствии или уменьшении выраженности боли на 40–50% после 7-дневного курса: побочные явления были зарегистрированы только в 2,8% случаев и имели легкую степень выраженности. Кроме этого, среди пациентов отмечался высокий уровень приверженности лечению. 95,25% пациентов и 94,25% врачей посчитали однократный прием препарата Кетонал в сутки максимально удобным [4].

Продается без рецепта в виде таблеток и капсул по 50 мг, 100 мг, 150 мг, свечей по 100 мг, раствора для инъекций 2 мл (100 мг), крема

и геля для наружного применения. Блокирует любую ЦОГ [8, 27].

Если сравнивать наиболее распространенные НПВС по силе обезболивания, то Кетопрофен среди них является лидером. Дает быстрый эффект как при приеме внутрь, так и при внутримышечном введении. Иногда его вводят внутривенно, когда хотят добиться эффекта действия «на кончике иглы», то есть мгновенно. Необходимость

в этом может возникнуть, например, при мигрени. К положительным свойствам препарата можно отнести его сравнительно невысокую стоимость [1, 2].

Заключение

Таким образом, мощное обезболивающее и противовоспалительное действие препарата Кетонал, а также доказанная хорошая переносимость в сочетании с удобством

однократного приема позволяют рекомендовать его к использованию в терапии широкого круга болевых синдромов. Кетонал содержит оптимальную суточную дозу кетопрофена, обеспечивая более стабильную концентрацию действующего вещества в крови, что позволяет принимать препарат раз в сутки и свести к минимуму раздражающее действие препарата на желудочно-кишечный тракт [3, 15]. ■

Список литературы

1. Дамулин И.В. и др. Синдром болевой офтальмоплегии у больной с интракраниальной аневризмой // Невролог. журн. – 1998. – №5. – С. 34–40.
2. Егоров Б.М., Карапетян И.С. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. – М., 1986. – 122 с.
3. Гринберг Л.М., Егоров П.М., Лысыков А.В. Клиника и лечение синдрома шиловидного отростка. Болевые и вегетативно-трофические нарушения в области лица и полости рта // Сб. научн. трудов. – М., 1982. – С. 57–59.
4. Ерохина Л.Г. Лицевые боли. – М., 1973. – 163 с.
5. Зенков Л.Р., Мельничук П.В. Центральные механизмы афферентации у человека. – М., 1983.
6. Карлов В.А., Савицкая О.Н., Вешнякова М.А. Невралгия тройничного нерва. – М., 1980. – 156 с.
7. Карлов В.А. Неврология лица. – М.: Медицина, 1991. – 284 с.
8. Карлов В.А., Поманцев В.А., Петренко С.Е., Вилков В.Е. Зрительные вызванные потенциалы при невралгии тройничного нерва // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1983. – №4. – С. 692–696.
9. Кутько И.Н. Скрытые депрессии позднего возраста // Депрессии позднего возраста. – М., 1983. – С. 64–68.
10. Матвеев В.Ф., Климов Б.А., Винокурова В.Д., Гринберг Л.М. Синдром стоматологии у больных ипохондрической формой шизофрении // Стоматология. – 1984. – №4. – С. 28–30.
11. Мозолевский Ю.В. Синдром болевой офтальмоплегии (дифференциальная диагностика) // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1993. – №4. – С. 23–27.
12. Неймарк Е.З., Васильева А.Ф., Бычкова Ю.Н. О клинико-патогенетическом полиморфизме синдрома Толосы-Ханта // Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1985. – Вып. 3. – С. 337–340.
13. Пузин М.Н. Лицевая боль. – М., 1992. – 305 с.
14. Решетняк В.И., Долгих В.Г. 11-й Бюл. Экспериментальной биологии. – 1989. – Т. 102. – №8. – С. 134–136.
15. Саблис Г.И., Карлов В.А., Моркунас Р.М., Стропус Р.А. Периферические механизмы патогенеза невралгии тройничного нерва // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1982. – Вып. 4. – С. 25–29.
16. Савицкая О.Н., Евдокимова В.М. Рентгенологическое исследование нижнеглазничных каналов и его значение в диагностике невралгии 2-й ветви тройничного нерва // Вестн. рентгенол. и радиол. – 1971. – №3. – С. 73–75.
17. Савицкая О.Н., Карлов В.А. Проблемы тригеминальной невралгии // Журн. невролог. и психиатр. им. Корсакова. – 1989. – №4. – С. 3–8.
18. Савицкая О.Н., Карлов В.А. О проблеме невралгии и прозопагии // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1983. – Вып. 4. – С. 499–504.
19. Степанова Т.С., Дегтярева Э.П. Нейрофизиологический анализ центральных механизмов глоссалгии // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1988. – №4. – С. 397.
20. Мегдятов Р.С., Карлов В.А., Теблов И.К. и др. Тригеминальный невралгический статус и его патогенетическая терапия // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1990. – №4. – С. 13–157.
21. Тревелл Дж., Смиондс Д.Г. Миофасциальные боли. – М., 1989. – Т. 1–2.
22. Хватова В.А. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. – М., 1982. – 158 с.
23. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). – М., «Анко», 2000. – 143 с.
24. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al., Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthr. Rheum.* – 2000; 43: 4–13.
25. Fitzgarald G.A., Partono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N. Engl. J. Med.* – 2001; 345: 433–442.
26. Bannwarth B., Demotes-Mainard F., Schaeffer T. et al. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. *Fund. Clin. Pharm.* – 1995; 9: 1–7.
27. McCormack K., Ugruhut E. Correlation between non-steroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animal model. *Clin. Drug Invest.* – 1995; 9: 88–97.

Статья размещена по инициативе редакции журнала «Человек и Лекарство – Казахстан».

КЕТОНАЛ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
И ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКИ	ПРИМЕНЕНИЕ	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВОЗРАСТУ
КЕТОНАЛ® ДУО, капсулы, 150 мг	по 1 капсуле 1 раз в день	Взрослые и подростки старше 18 лет

Торговое название: Кетонал® ДУО. **Международное непатентованное название:** Кетопрофен. **Лекарственная форма:** Капсулы с модифицированным высвобождением 150 мг. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит; серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, реактивный артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; внесуставной ревматизм (тендинит, бурсит, капсулит плечевого сустава). Болевой синдром: послеоперационный; альгодисменорея; боль при метастазах в кости у пациентов с онкологическими заболеваниями. **Способ применения и дозы:** Капсулы Кетонал® ДУО следует глотать, запивая полным стаканом воды, можно также запивать молоком. Стандартная доза составляет одна капсула Кетонала® ДУО (150 мг) один раз в день. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. **Побочные действия:** Часто: диспептические явления, снижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, абдоминальные боли. **Противопоказания:** Индивидуальная повышенная чувствительность к кетопрофену или любому вспомогательному компоненту препарата; пациентам с историей ринита, бронхоспазма, астмы, аллергической сыпи или аллергических реакций, вызванных приемом кетопрофена или подобных действующих веществ, таких как другие нестероидные противовоспалительные препараты или салицилаты (например, такие как ацетилсалициловая кислота); тяжелая сердечная недостаточность; для лечения послеоперационной боли в случае хирургического аорто-коронарного шунтирования; пациентам с хронической диспепсией в анамнезе; пациентам с пептической язвой в активной форме, или любой историей желудочно-кишечного кровотечения, образования язв или прободения; кровотечения (желудочно-кишечные, церебро-васкулярные или другие активные кровотечения); склонность к кровотечениям; выраженные нарушения функций печени или почек; нарушения со стороны крови (лейкопения, тромбоцитопения, нарушения гемокоагуляции); пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы или нарушением всасывания глюкозы или галактозы (содержит лактозу); беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия:** Одновременный прием антацидных или других лекарственных препаратов, уменьшающих кислотность желудочного сока, не оказывает влияния на скорость и объем всасывания препарата. Кетонал® ДУО уменьшает действие диуретиков и гипотензивных средств, и увеличивает действие пероральных гипогликемических препаратов и некоторых противоэпилептических препаратов (фенитоин). Кетонал® ДУО может уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВС нужно начинать не ранее, чем через 8-12 дней после отмены мифепристона. Кетонал® ДУО не должен назначаться совместно с другими НПВП и салицилатами. **Особые указания:** Нестероидные противовоспалительные препараты, включая Кетонал® ДУО, обладают агрессивным действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и длительное, бесконтрольное применение этих препаратов может привести к развитию язвы желудка. С особой осторожностью кетопрофен стоит назначать пациентам с желудочно-кишечным заболеванием в анамнезе. Прием кетопрофена может ухудшить фертильность и не рекомендуется для женщин, которые хотят забеременеть.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: В случае возникновения головокружения, пространственной дезориентации, сонливости, расфокусированного зрения или судорог не следует вести транспорт или управлять потенциально опасными механизмами. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

PK-LS-5N®003761 от 23.09.2016, без ограничения срока действия

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан,
г. Алматы, ул. Луганского 96 (старый адрес), ул. Курмангазы, 95 (новый адрес с 09.01.2018 г.).
Тел.: +7 727 258 10 48, факс: +7 727 258 10 47.

E-mail: drugsafety.cis@novartis.com.

8 800 080 0066 – бесплатный номер дозвона по Казахстану

SANDOZ A Novartis
Division

Асимметричное влияние возраста на когнитивные функции мужчин и женщин больных дисциркуляторной энцефалопатией



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, М.М. Танашян
ФБГНУ Научный центр неврологии, г. Москва

Возрастные изменения когнитивных функций при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), в принципе, подчиняются тем же закономерностям, которые ранее найдены у здоровых людей. Обнаружено линейное снижение когнитивных функций у мужчин и женщин, связанное с концентрацией внимания. Не найдены сколько-нибудь существенные изменения в продуктивности ассоциаций в тесте вербальной беглости. Эта одна из самых устойчивых в возрастном аспекте когнитивных функций. Гендерные различия обнаружены во временной структуре выполнения этого теста. И, наконец, выявлены нелинейные изменения непосредственного воспроизведения слов в тесте Лурия для мужчин, когда в более молодом возрасте обнаружены более низкие показатели этого вида памяти по сравнению с более старшим возрастом. По этому показателю, а также по показателю отсроченного воспроизведения слов, выявлены качественные гендерные различия, поскольку у женщин подобная нелинейность не обнаружена. Аналогичные гендерные различия были обнаружены и при выполнении Монреальской шкалы когнитивной оценки. Таким образом, гендерные различия достаточно часто обнаруживаются при рассмотрении возрастной динамики когнитивных функций больных ДЭ.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные функции, пол, возраст, асимметрия.

V.F. Fokin, R.B. Medvedev, N.V. Ponomareva, O.V. Lagoda, M.M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow

Age asymmetry of cognitive functions in patients with vascular encephalopathy

Age changes of cognitive functions in patients with vascular encephalopathy (VE) are subject to the same patterns that were previously found in healthy people. The age-related linear decrease in cognitive functions in men and women associated with concentration of attention was found. There were no significant changes of the performance of verbal fluency test in aging. This is one of the most stable in the age aspect of cognitive functions however gender differences take place in time structure of the performance of this test. By performance of the Luria test for men it was revealed nonlinear pattern when younger patients had worse memory characteristics than older patients. Similar gender differences were found in the Montreal cognitive assessment. Thus, age asymmetry of cognitive functions in patients with VE was found.

Keywords: *dyscirculatory encephalopathy, cognitive functions, sex, age, asymmetry.*

Известно, что при так называемом нормальном старении успешность выполнения когнитивных функций, в целом, снижается. Однако для разных функций темп когнитивного снижения не одинаков. Некоторые авторы указывают на то, что ряд когнитивных функций с возрастом мало или совсем не меняется, а в некоторых случаях когнитивные способности могут даже улучшаться по отношению к более молодому возрасту. Это относится, например, к словарному запасу и имплицитной памяти и некоторым другим функциям (Park, 2000). Функция вербальной беглости (ВБ) в большинстве случаев начинает меняться в самый поздний возрастной период (Braver, West, 2008). На возрастное

снижение когнитивных функций влияет и уровень образования, в первую очередь, из-за разного когнитивного резерва (Фокин с соавт., 2018). Атрофические процессы в головном мозге протекают неравномерно – в большинстве случаев изменения вначале наблюдаются в префронтальной и речедвигательной коре, гиппокампе, а также в некоторых других корковых формациях (Боголепова с соавт., 2017). Причем уменьшение объема вещества мозга не всегда коррелирует с ухудшением когнитивных характеристик. Это недавно показано для возрастного уменьшения объема гиппокампа на людях, не болеющих болезнью Альцгеймера. У больных хроническими сосудистыми заболеваниями (дисциркуля-

торная энцефалопатия – ДЭ) фактор старения или образования не являются единственной и, по всей видимости, главной причиной снижения когнитивных функций. Ведущей причиной снижения когнитивных функций при ДЭ является собственно сосудистое заболевание головного мозга, которое вместе с возрастным фактором может привести к полной когнитивной дезадаптации. Поэтому оценка когнитивных функций во многих случаях может рассматриваться как биомаркер патологических изменений в мозге (Фокин с соавт., 1997). ДЭ чаще встречается у женщин, так же как и при другом атрофическом заболевании – болезни Альцгеймера (Суслина с соавт., 2009). Поэтому можно думать, что гендерные различия играют не последнюю роль при патологических изменениях когнитивных функций при ДЭ.

Целью работы является исследование гендерных различий когнитивных функций при старении больных ДЭ.

Материалы и методы

Обследованы женщины и мужчины больные ДЭ I–II стадии, из них 138 женщин в возрасте от 50 до 87 лет. Средний возраст женщин – $67,8 \pm 0,7$ лет. Группа мужчин в возрасте от 51 до 80 лет достоверно не различалась по возрасту от группы женщин: средний возраст $65,5 \pm 1,4$ лет. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г., при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. При этом заболевании наблюдается нарушение когнитивных функций. Обследованные больные ДЭ I и II групп страдали от гипертонической болезни I–III стадии и отличались друг от друга, в основном, по количественным ха-

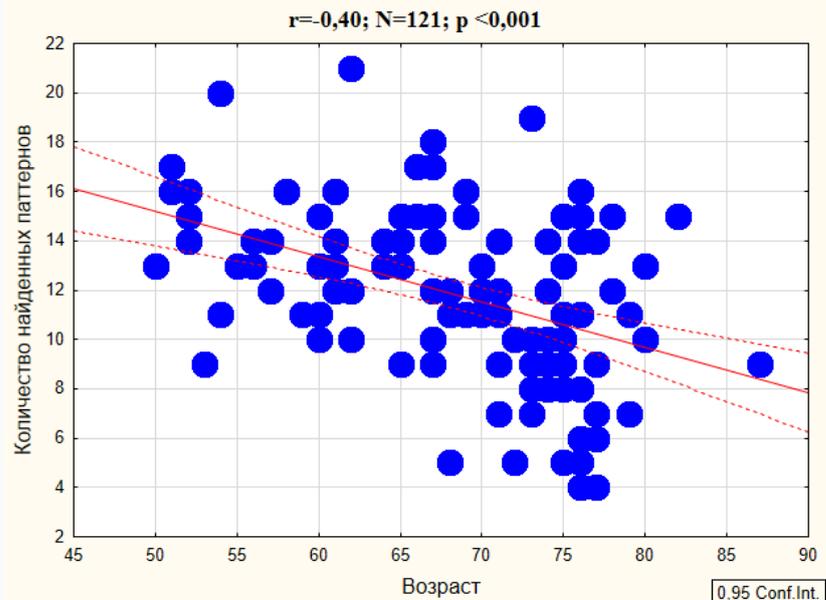


Рисунок 1. Влияние возраста на выполнение корректурного теста женщинами больными ДЭ

рактеристикам нарушения памяти, работоспособности, раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т.д. Больные ДЭ II стадии, характеризующиеся повышенной раздражительностью и дизартриями, не включались в обследование (Танащян с соавт., 2015). Все пациенты были правшами. У больных определялась рукость (тест Аннет), ведущий глаз (тест отверстие в карте, прицеливание), перекрест пальцев рук и предплечий.

У больных и здоровых проводилась проба вербальной беглости (ВБ), во время которой испытуемый называл с максимальной скоростью в течение одной минуты слова, начинающиеся на определенную букву. Тестирование проводилось трижды, использовались буквы С, К, А. Подсчитывалось количество слов, на каждую букву, средний показатель ВБ, а также разность между ответом на третью букву (А) и ответом на первую букву (С).

Больные выполняли корректурную пробу, при которой в тексте без пробелов испытуемые искали в течение трех минут две рядом стоящие одинаковые буквы. Подобное тестирование основано на n-back тесте Кирчнера при $n=1$, поскольку при $n>1$ испытание оказывалось

трудно выполнимым для большинства пациентов. Рассчитывалась эффективность выполнения теста: количество найденных буквенных паттернов (двух рядом стоящих одинаковых букв) по отношению к существующему количеству таких сочетаний и по отношению к просмотренному количеству строк, а также общее количество просмотренного текста, разность между всеми буквенными паттернами и найденным количеством паттернов.

Проводилась также оценка вербальной памяти (по А.Р. Лурия). Многие больные не могли запомнить 10 слов практически при любом количестве повторений. Поэтому испытуемым предлагалось запомнить 10 слов при 5-кратном повторении. Затем испытуемые выполняли арифметический тест: вычитание из 100 по 7, после которого снова воспроизводили запомненные слова. Подсчитывалось количество непосредственно и отсрочено воспроизведенных слов.

Проводилась оценка когнитивных функций по Монреальской шкале, этот тест дает обобщенное представление о состоянии когнитивных функций и предназначен для выявления мягких когнитивных нарушений, поскольку входящие в него задания ориен-

тированы на все главные стороны когнитивной деятельности: память, внимание, способность к обобщению, исполнительские функции ориентировка в пространстве и времени и др.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-7. Вычислялись средние арифметические и их ошибки, проводился однофакторный дисперсионный и корреляционный анализ, оценивалась нормальность распределения по методу Шапиро-Уилкс. Все гендерные сравнения проводились в группах с равным уровнем образования.

Результаты

Успешность выполнения тестов, использованных в данной работе, практически не различалась у мужчин и женщин по средним характеристикам, подсчитанным во всем возрастном диапазоне. Гендерные различия обнаруживались при оценке сопряженности успешного выполнения тестов и возраста. При использовании корректурного теста статистически достоверных различий не было выявлено. Однако возрастное снижение количества найденных буквенных паттернов в большей мере вышло выявлено у женщин (рис. 1). Женщины: коэффициент корреляции (r)=-0,40; $N=121$; $p<0,001$. Мужчины: $r=0,12$; $N=32$; $p=0,52$. Различия коэффициентов корреляции недостоверны: $p=0,1458$.

Вверху представлены параметры корреляции.

Само по себе распознавание буквенных паттернов в корректурном тесте не вызывает трудностей, однако удержание внимания в течение 3-х минут у больных ДЭ лучше происходит в более молодом возрасте, поэтому у более старых женщин количество найденных буквенных паттернов с возрастом снижается (рис. 1).

У женщин образование вербальных ассоциаций в тесте ВБ мало меняется с возрастом. У мужчин наблюдается более сложная картина: вербальные ассоциации

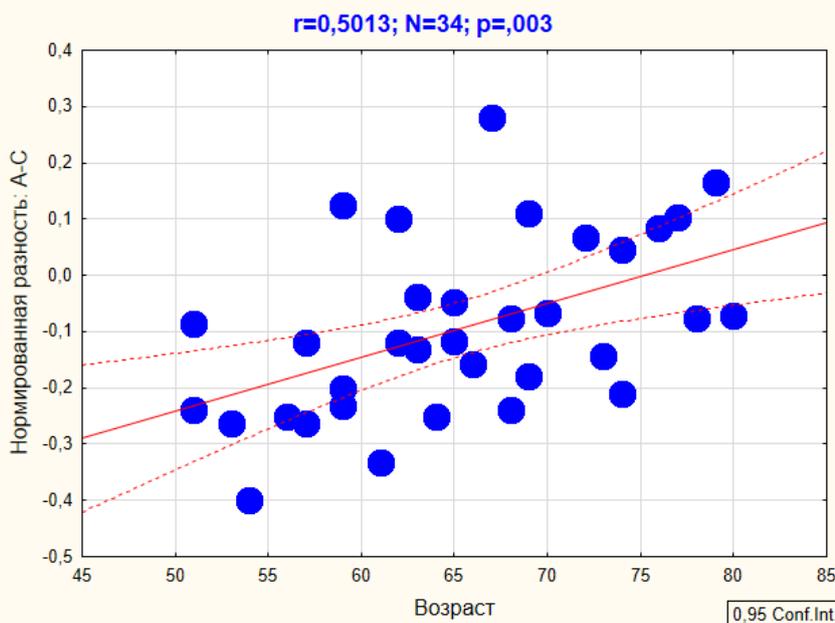


Рисунок 2. Связь возраста с нормированной разностью вербальных ассоциаций на третью и первую буквы у мужчин. Вверху – параметры корреляции

Таблица 1. Влияние пола на сопряженность с возрастом коэффициентов корреляции непосредственного и отсроченного воспроизведения в тесте Лурия

	Непосредственное воспроизведение слов	Отсроченное воспроизведение слов
Женщины	-0,40; $N=66$; $p=0,001$	-0,33; $N=67$; $p=0,007$
Мужчины	0,48; $N=24$; $p=0,017$	0,29; $N=24$; $p=0,166$

r – коэффициент корреляции; N – количество пациентов; p – уровень значимости.

на третью букву менее значительны в молодом возрасте, но при старении количество таких ассоциаций возрастает. Коэффициент корреляции на третью букву у женщин достоверно не отличается от нуля $r=0,07$; $N=123$; $p=0,440$. У мужчин такой же коэффициент корреляции статистически достоверен: $r=0,46$; $N=34$; $p=0,007$. Различия между коэффициентами корреляции достоверны $p=0,006$.

Внутренняя структура воспроизведения ассоциаций в возрастном аспекте также отличается у мужчин и женщин. Так, количество ассоциаций на первую и третью буквы меняется с возрастом у мужчин: количество слов на последнюю букву (по сравнению с первой) возрастает, у женщин коэффициент корреляции этого показателя с возрастом статистически не отличается от нуля ($r=0,02$; $N=123$; $p=0,80$).

C – первая буква, A – третья буква называемая испытуемому. По оси ординат: нормированная разность: $(A-C)/A+C$. Тест выявляет различия в образовании ассоциаций в 1-й и 3-й пробах.

Наибольшие и при этом качественные различия наблюдаются при выполнении испытуемыми теста Лурия на непосредственное и отсроченное воспроизведение слов (см. Методика). При выполнении этого теста в случае непосредственного воспроизведения слов получены достоверные, но противоположные по знаку коэффициенты корреляции (табл. 1). При этом коэффициенты корреляции непосредственного воспроизведения с возрастом у мужчин и женщин различны при высоком уровне значимости ($p=0,0003$).

При отсроченном воспроизведении наблюдается сходная карти-

на, однако возрастная зависимость с отсроченным воспроизведением слов в группе мужчин статистически недостоверна. При этом гендерные различия коэффициентов корреляции возраста с отсроченным воспроизведением имеют место ($p=0,0125$).

Таким образом, кроме самой болезни на когнитивные функции больных влияют два фактора: возраст и пол. Наиболее наглядно это влияние обнаруживается при непосредственном воспроизведении слов в тесте Лурия (рис. 3).

В двух группах мужчин воспроизведение слов различается при уровне значимости $p=0,010$, в двух группах женщин воспроизведение слов различается при уровне значимости $p=0,012$, при этом возрастная динамика в группах мужчин и женщин прямо противоположна. В двух более молодых группах мужчин и женщин различия статистически значимы $p=0,015$, как и различия в группах больных обоего пола старше 65 лет ($p=0,009$).

Использование Монреальской шкалы когнитивной оценки также подтверждает достоверное гендерное различие возрастных коэффициентов корреляции. Для женщин параметры возрастной корреляции для суммарного значения теста: $r=-0,39$; $N=37$, $p=0,016$; для мужчин: $r=0,36$; $N=12$; $p=0,244$. Коэффициенты корреляции различны $p=0,04$.

Обсуждение

Когнитивные различия у мужчин и женщин и их динамика являются следствием многих факторов. Наличие морфологических, физиологических, психологических гендерных различий хорошо известно. Они меняются в различные возрастные периоды, а также при патологии. Кроме того, при изучении гендерных различий важно учитывать индивидуальную вариабельность мозга человека (Боголепова, 2000). Поскольку при небольшой выборке индивидуальная вариабельность увеличивает статистическую погрешность исследуемого показателя и может

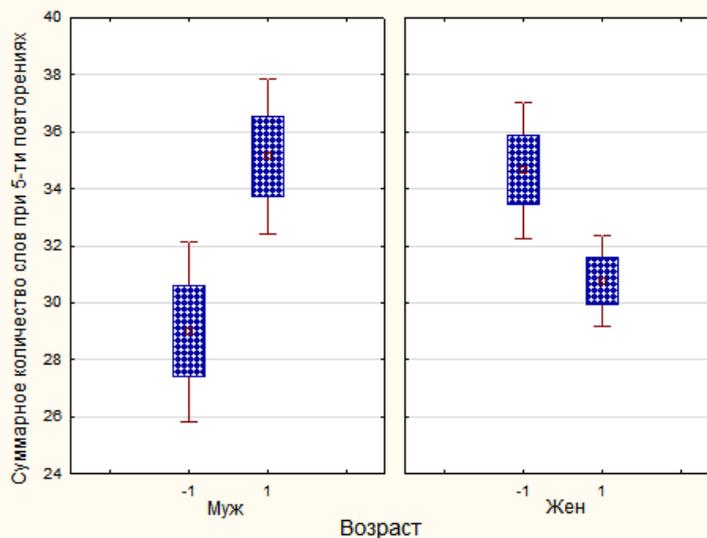


Рисунок 3. Различия непосредственного запоминания слов в тесте Лурия в группах больных, различающихся по возрасту и полу

быть фактором, маскирующим истинные закономерности. Возраст может быть самый существенный, кроме самого заболевания фактор, определяющий гендерные различия, поскольку от него зависят те патоморфологические изменения, которые в значительной мере влияют на когнитивные функции у мужчин и женщин.

Настоящее исследование определено выявило три закономерности. Корреляция с возрастом той или иной когнитивной функции может мало или совсем не зависеть от пола, как это было показано в наших данных при изучении удержания внимания с помощью корректурного теста. Заметное возрастное ухудшение выполнения корректурного теста, по всей видимости, связано с возрастным снижением способности контролировать внимание в оперативной памяти и мало зависит от пола (Oberauer, 2001). Показатели вербальной беглости по нашим и литературным данным практически не зависели от возраста в рамках изученного возрастного диапазона. Устойчивость вербальной беглости, вероятно, объясняется связью этого показателя со словарным запасом, наиболее консервативной, маломеняющейся когнитивной характеристикой (Braver, West, 2008). Тем не менее, изучение более тонкой структуры этого те-

ста позволило выявить у мужчин большее истощение этой способности к концу 3-минутного теста в молодом возрасте и обратную тенденцию в старшей возрастной группе, возможно, это связано с более сильным влиянием самого заболевания – дисциркуляторной энцефалопатии в относительно молодом возрасте на когнитивные функции. По литературным данным когнитивное снижение при нормальном, а также сосудистом старении начинается раньше у мужчин, как это видно на рис. 3. При сосудистой форме патологического старения – «старение с ранним началом» этот процесс происходит более интенсивно, чем в более пожилой группе. Известно, что при болезни Альцгеймера с ранним и поздним началом наблюдается аналогичная картина, т.е. когнитивное снижение протекает более агрессивно при раннем начале заболевания. На это обращали внимание многие авторы.

Наиболее интересные результаты практически зеркальных асимметричных различий в тесте на непосредственное воспроизведение слов в тесте Лурия (рис. 3). Если изменение непосредственного воспроизведения слов с возрастом при ДЭ не вызывает удивления, поскольку представляется естественным, что с возрастом когнитивные функции монотонно снижаются,

то выделение некоторого периода в жизни больных ДЭ от 51 до 65 лет, когда такое снижение может протекать более интенсивно, чем в последующий период, требует более пристального рассмотрения. Такое нелинейное изменение когнитивных функций описано для словарного запаса (Verhaeghen P., 2003).

Таким образом, сосудистый фактор не изменяет качественно природу влияния возрастного фактора, а, как правило, смещает те же закономерности, что у здоровых людей на более низкий когнитивный уровень. Казалось бы, что из этого вытекает принципиально неблагоприятный прогноз для больных ДЭ, особенно в позднем возрасте, поскольку возрастное снижение когнитивных функций является в настоящее время неотъемлемым процессом. Однако и для здоровых, и для больных ДЭ, как показано в нашей работе, найдены факты нелинейных изменений когнитивных функций при старении. Например, для некоторых видов памяти отмечается улуч-

шение показателей по сравнению с более молодым возрастом. Имеются данные об изменении, в целом, значительной части структурно-функциональной организации мозга, например, определенную часть обработки сенсорной информации начинает брать на себя лобная кора, кроме того меняются и межполушарные отношения, мозг становится менее асимметричным (Mather, 2010; Фокин, Пономарева, 2015). В настоящее время очевидно, что трансформация структурно-функциональной организации мозга и его когнитивных возможностей в позднем возрасте в норме и при сосудистой патологии требуют самостоятельного серьезного исследования.

Заключение

Возрастные изменения когнитивных функций при ДЭ, в принципе, подчиняются тем же закономерностям, которые ранее найдены у здоровых людей. Обнаружено связанное с возрастом линейное снижение когнитивных функций у мужчин и женщин, связанное с

концентрацией внимания. Не найдены сколько-нибудь существенные изменения в продуктивности ассоциаций в тесте вербальной беглости. Эта одна из самых устойчивых в возрастном аспекте когнитивных функций. Гендерные различия обнаружены во временной структуре выполнения этого теста. И, наконец, выявлены нелинейные изменения непосредственного воспроизведения слов в тесте Лурия для мужчин, когда в более молодом возрасте обнаружены более низкие показатели этого вида памяти по сравнению с более старшим возрастом. По этому показателю, а также по показателю отсроченного воспроизведения, выявлены качественные гендерные различия, поскольку у женщин подобная нелинейность не обнаружена.

Аналогичные гендерные различия были обнаружены и при выполнении Монреальской шкалы когнитивной оценки. Таким образом, гендерные различия достаточно часто обнаруживаются в когнитивных функциях у больных ДЭ. ■

Список литературы

1. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А. Возрастные изменения цитоархитектоники коры речедвигательной зоны мозга мужчин и женщин. Морфологические ведомости. – 2017. – Т. 25, №1. – С. 32–36.
2. Боголепова И.Н. Цитоархитектонические критерии индивидуальной варибельности мозга человека. Морфология. – 2000. – Т. 117, №3. – С. 24.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. – М.: МЕДпресс-информ, 2009.
4. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник. – 2015; 2: 1–25.
5. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Букатина Е.Е. Нейрофизиологические предикторы смерти. Успехи геронтологии. – 1997. – №1. – С. 61–65.
6. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии // В кн.: Неврология XXI века. Диагностические лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей. Современные исследовательские технологии в неврологии. п/р М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. – М.: АТМО, 2015; 3: 350–375.
7. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Танашян М.М., Лагода О.В. Влияние образования на когнитивные функции и сердечно-сосудистую реактивность больных дисциркуляторной энцефалопатией. Асимметрия. – 2018. – 12, №1. – С. 55–62.
8. Braver T.S., West R. Working memory, executive control, and aging. In: Handbook of aging and cognition. Eds: Craik T.M., Salthouse T.A. – 2008. – P. 311–372.
9. Mather M. Aging and cognition. Cogn Sci. – 2010; 1: 346–362.
10. Oberauer K. Removing irrelevant information from working memory: A cognitive aging study with the modified Sternberg task. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition. – 2001. – 27 (4): 948–957.
11. Park D.C. The basic mechanisms accounting for age-related decline in cognitive function. In: Cognitive aging. A primer, 2000. – books.google.com
12. Verhaeghen P. Aging and vocabulary scores: a meta-analysis. Psychology and Aging. – 2003; 18: 332–339.

Впервые опубликовано в журнале «Асимметрия», Том 12, №2, 2018 г.

Применение препаратов Невис Актив и Карнис в терапии детей с СДВГ



С.А. Кабанова

детский невролог, к.м.н., врач высшей категории
Клиника Семейный Доктор, г. Алматы

Актуальность проблемы. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) рассматривается как комплекс нарушений развития саморегулирующих систем мозга в структуре когнитивных дисфункций с возможностью хронического течения и проявления [1]. Проблема СДВГ актуальна с медицинской и социальной точек зрения.

В последние годы частота заболевания в детском возрасте растет, в связи с этим возрастает интерес к данной патологии. Распространенность СДВГ среди школьников составляет 7,6%, отмечено преобладание мальчиков в 2 раза [3].

Американская ассоциация педиатров совместно с Американской Ассоциацией детских психиатров в 2015 г. разработали клинические рекомендации по СДВГ, объяснив этот шаг необходимостью знаний для педиатров этого самого частого поведенческого расстройства у детей, расширив возрастной диапазон выставления диагноза с 6–14 лет до 4–18 лет [6].

Критерии диагноза СДВГ (МКБ-10), ВОЗ 1994:

– Наличие у ребенка дефицита внимания и/или гиперактивности

- Появление симптомов до 7 лет.
- Симптомы сохраняются более 6 месяцев.
- Симптомы наблюдаются дома и в школе.
- Приводят к нарушению обучения и социальной дезадаптации
- Симптомы не являются проявлением других заболеваний.

Для постановки диагноза используют следующие критерии СДВГ (American Psychiatric Association: DSM-IV,(1994) [6]:

В DSM-IV СДВГ разделен на 3 типа:

- С преобладанием невнимательности.
- С преобладанием гиперактивности и импульсивности.
- Смешанный тип (равномерная выраженность нарушения внимания и гиперактивности).

При этом, у 80% имеется сочетание нарушений внимания с гиперактивностью и импульсивностью, 15% имеют только невнимательность и 5% гиперактивность с импульсивностью [5].

По рекомендациям DSM-V, необходимо использовать балльные шкалы для оценки тяжести симптомов. В оценке СДВГ часто используется шкала Коннерса [4], разработанная для заполнения родителем, учителем или врачом. На кафедре неврологии детского возраста РМАПО адаптирована Шкала Коннерса для балльной оценки тяжести синдрома и для оценки эффективности проведения педагогических и медикаментозных вмешательств [2].

Определение тяжести СДВГ с применением анкеты для родителей (Conners С.К. et al., 1995) (дополненная профессором Зыковым В.П., Бегашевой О.И., 2011, РМАПО):

- Легкая форма 23-31 (девочки), 26-34 (мальчики) балла.
- Средняя форма 32-40(девочки), 36-43 (мальчики) балла.
- Тяжелая форма 41-54(девочки), 44-54 (мальчики) балла.

Оценка тяжести СДВГ позволяет определиться с длительностью терапии и выбором препаратов [4].

У большинства больных СДВГ описываются коморбидные расстройства: нарушения развития

речи, координации, счета и различные нарушения поведения. Экстрапирамидные синдромы часто сочетаются с дефицитом внимания и синдромом гиперактивности, наиболее частые состояния – хронические тики и синдром Туретта у больных тиками СДВГ наблюдается в 20–40% случаев [1].

Диагностика СДВГ носит комплексный характер. В постановке диагноза должны участвовать не только врачи (невролог, психиатр), но и психолог, социальный педагог, родители, учителя. Поэтому обследование ребенка в условиях ПМПК является наиболее оправданным.

Терапия СДВГ является актуальной проблемой детской неврологии. В лечении СДВГ используют медикаментозную терапию и немедикаментозные методы лечения (поведенческую терапию). Комбинация лекарственной и поведенческой терапии позволяет уменьшить дозы лекарств. К поведенческой терапии относят: психолого-педагогическую коррекцию, психотерапию, занятия с логопедом, дефектологом, психологом, развивающие игры, танцы, ритмику.

Таблица 1. Стадии течения ДЭП

Стадия	Основные жалобы и симптомы
Первая	Неспецифические субъективные жалобы: <ul style="list-style-type: none"> • общая слабость, утомляемость • эмоциональная лабильность, раздражительность • нарушение сна • головные боли • шум в голове • головокружение
Вторая	Становится больше субъективных жалоб. Умеренные когнитивные расстройства отчетливы, но не приводят к ограничению бытовой независимости пациента, могут затруднять выполнение сложных видов повседневной активности и способствовать снижению качества жизни больных
Третья	Когнитивные нарушения, достигающие уровня деменции (сосудистого характера), т.е. нарушающие социальную адаптацию и хотя бы частично делающие пациента зависимым в быту от помощи окружающих

В медикаментозном лечении СДВГ в странах Европы и США препаратами выбора являются агонисты норадреналина, психостимуляторы, антидепрессанты (более агрессивное лечение).

В странах СНГ препаратами выбора являются витамины, седативные средства, нейропротекторы, метаболические средства, производные ГАМК и т.д.

При лечении СДВГ хороший эффект дают комбинированные препараты, которые сочетают в себе сразу несколько действий. К таким препаратам относятся Невис Актив и Карнис.

В состав Невис Актив входит ГАМК, Гинко билоба, Глицин, Глутаминовая кислота, Гопантеновая кислота и витамины группы В (В1,В3,В6,В12).

ГАМК – выполняет роль главного тормозящего нейротрансмиттера в ЦНС, улучшает метаболизм, оказывает ноотропное, седативное, противосудорожное действие.

Гинко билоба – улучшает микроциркуляцию, мозговое кровообращение и активность, снабжает головной мозг глюкозой и кислородом, обеспечивает ноотропный эффект.

Глутаминовая кислота – ноотропное средство, принимает участие в процессе синтеза аминокислот, АТФ, ацетилхолина, налаживает работу скелетных мышц, налаживает в тканях процессы гликолиза.

Глицин – является регулятором обмена веществ, нормализует и активизирует процессы защитного торможения в ЦНС, уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность.

Гопантеновая кислота – ноотропное средство, обладает нейрометаболическими, нейропротекторными и нейротрофическими свойствами, повышает устойчивость мозга к гипоксии, воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, снижает моторную возбудимость, упорядочивает поведение.

Витамин В2 – необходим для образования эритроцитов, регуляции роста и репродуктивных функций в

организме, для здоровья кожи, ногтей, роста волос, для функционирования щитовидной железы.

Витамин В6 – стимулятор обмена веществ, принимает участие в образовании гемоглобина и снабжении клеток глюкозой.

Витамин В12 – оказывает метаболическое и гемопоэтическое действие, оказывает влияние на ЦНС, повышает способность тканей к регенерации.

Тем самым, Невис Актив оказывает мягкое психостимулирующее и умеренное седативное действие, повышает работоспособность и умственную активность, одновременно уменьшает моторную возбудимость, упорядочивает поведение.

Также в лечении СДВГ хороший эффект оказывают препараты метаболического свойства. К таким препаратам относится комбинированный препарат Карнис. В его состав входит L-карнитин, коэнзим Q10 и витамин В12.

L-карнитин – природное вещество, родственное витаминам группы В, способствует переносу жирных кислот внутрь митохондрий, где они подвергаются β-окислению с образованием АТФ, способствует повышению выносливости, увеличивает двигательную активность и переносимость физических нагрузок.

Эндогенный синтез L-карнитина в организме человека обеспечивает около 25% суточной потребности. Полноценный эндогенный синтез L-карнитина развивается к 14 годам.

По мере роста, при различных заболеваниях, при повышенных нагрузках потребность в карнитине значительно возрастает, и детский организм в значительной степени нуждается в дополнительном обеспечении L-карнитином. Недостаток L-карнитина у школьников и студентов связан не только с ростом организма. Он также связан с высокими нагрузками на нервную и иммунную системы, с нарушением адаптации к стрессам и заболеваниям.

Коэнзим Q10 является антиоксидантом и участвует в выработке энергии в клетках, улучшает состояние здоровья ЧБД, нормализует сон и аппетит, повышает устойчивость к нагрузкам, нормализует механизмы вегетативной регуляции, стабилизирует клеточный энергообмен, **укрепляет иммунную систему.**

Витамин В12 – обладает иммуномодулирующим и другими свойствами, восстанавливает структуру нервной ткани.

Сочетание L-карнитина и Коэнзима Q10 является высокоэффективным у подростков, т. к. их действие направлено на 2 основные мишени – реактивность (L-карнитин) и ресурс (Коэнзим Q10) психологической системы. Данные эффекты сопровождаются нормализацией механизма вегетативной регуляции и клеточного энергообмена.

Поэтому с целью повышения устойчивости к психоэмоциональным нагрузкам детям целесообразно сочетанное применение L-карнитина

и Коэнзима Q10. Комбинация L-карнитина и коэнзима Q10 отмечается выраженной эффективностью, особенно в случаях недоношенности, повреждения нервной системы, дыхательных расстройств, сердечно-сосудистой недостаточности, анемии и гипербилирубинемии.

Тем самым, препарат Карнис повышает физическую и умственную выносливость, устойчивость к стрессовым ситуациям, сопротивляемость организма к агрессивным факторам, улучшает память.

Задачи: Оптимизировать подбор медикаментозной терапии у детей с СДВГ, проследить динамику заболевания при использовании комплексных препаратов Невис Актив и Карнис, изучить их воздействие на биоэлектрическую активность головного мозга.

Материалы: проведено наблюдение за 20 больными с СДВГ (12 мальчиков) в возрасте от 6 до 14 лет, длительность заболевания составила в среднем $2,2 \pm 0,3$ лет. По тяжести течения заболевания в соответствии с адаптированной на кафедре детской неврологии РМАПО шкалой Коннера больные были разделены на 3 группы. (Conners C.K. et. al. Psychoeduc.Asses.1997). Легкая степень СДВГ отмечалась у 5 больных (25%), средняя степень СДВГ – у 12 больных (60%), тяжелая степень СДВГ – у 3 пациентов (15%). При этом, сочетание СДВГ и тиков – у 5 детей (25%), у 10 больных (50%) отмечался неврозоподобный синдром, у 8 детей (40%) – астеновегетативный синдром.

При проведении анкетирования у 15 (75%) больных с СДВГ отмечалось сочетание дефицита внимания с гиперактивностью и импульсивностью, у 3 (15%) пациентов – отмечались только проявления дефицита внимания, и у 2 детей (10%) – только проявления импульсивности и гиперактивности, что совпадает с данными литературы [5].

Все дети получали базовую терапию препаратами Невис Актив в дозе 5 капель 3-4 раза в сутки и Карнис в дозе 5-10 мл 1 раз в сутки утром во время еды в течении 2 мес. Выраженность симптомов СДВГ и данные ЭЭГ оценивали до начала приема препарата и через 2 месяца

Таблица 1. Клиническая картина СДВГ у больных

Количество больных (муж\жен)	20 (12\8)
Возраст, годы	6-14
Длительность заболевания, годы	$2,2 \pm 0,3$
Легкая степень СДВГ, n (%)	5 (25%)
Средняя степень СДВГ, n (%)	12 (60%)
Тяжелая степень СДВГ, n (%)	3 (15%)
Сочетание СДВГ и тиков	5 (25%)
Сочетание СДВГ и неврозоподобного сдма	10 (50%)
Сочетание СДВГ и астеновегетативного сдма	8 (40%)
Сочетание дефицита внимания с гиперактивностью и импульсивностью	15 (75%)
Проявления только дефицита внимания	3 (15%)
Проявления только импульсивности и гиперактивности	2 (10%)

лечения.

Методы: сбор жалоб, клинико-неврологическое исследование, определение тяжести СДВГ с применением анкеты для родителей (Conners C.K. et al., 1995, дополненной профессором Зыковым В.П., Бегашевой О.И., 2011, РМАПО), инструментальные методы исследования – электроэнцефалография с использованием математических методов анализа (спектральный анализ мощности основных ритмов.

Результаты

Невис актив и Карнис использовались с целью потенцирования действия на тормозные ГАМК-ергические системы мозга, повышения работоспособности и умственной активности, уменьшения моторной возбудимости, упорядочивания поведения.

В неврологическом статусе отмечалась рассеянная микроочаговая симптоматика: у 17 обследуемых (85%) выявлена пирамидная и кортико-нуклеарная недостаточность, симптомы орального автоматизма у 5 больных (25%), симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости у 19 больных (95%) (табл. 2).

В ЭЭГ у всех обследуемых по сравнению с контрольной группой (10 человек) отмечалась дезорганизация α -ритма в виде некоторого замедления его частоты до $8,35 \text{ Гц} \pm 0,2$, снижение спектра мощности в среднем до $195,2 \pm 22,5 \text{ нВ}^2$, межполушарной асимметрии S>D, менее 50 %, нерегулярности, немодулированности, сглаженности зональных

различий, а также преобладание медленноволновой активности: дельта-активность преобладала в лобно-центральных областях с повышением спектра мощности данных ритмов в среднем до $198,3 \pm 18,1 \text{ нВ}^2$ слева и $165,3 \pm 10,2 \text{ нВ}^2$ справа, тета-активность преобладала в задне-лобных, центральных, теменных областях с повышением спектра мощности данных ритмов в среднем до $56,6 \pm 4,4 \text{ нВ}^2$ слева и $57,2 \pm 4,4 \text{ нВ}^2$ справа, β -активность в лобных областях была в пределах нормы, спектральная мощность не повышена. Единичные острые волны, комплексы острая медленная волна в пределах возрастной нормы выявлялись у 6 из 20 обследуемых (30%).

Невис актив использовался в дозах 5 капель 3-4 раза в сутки, Карнис применялся в дозах 5-10 мл 1 раз в сутки в зависимости от возраста пациентов. Общий курс лечения составил 2 месяца.

На фоне терапии Невис Активом и Карнисом через 2 месяца отмечалась положительная динамика у всех 20 больных.

Пациенты с тяжелой степенью СДВГ (3 пациента) перешли по сумме баллов в среднюю степень (в среднем с $50,7 \pm 2,0$ баллов до $39,0 \pm 1,6$ баллов).

Из 12 пациентов со средней степенью ($40,8 \pm 1,8$ баллов) СДВГ 8 пациентов перешли в легкую степень ($29,2 \pm 1,3$ балла), у остальных 4 пациентов со средней степенью СДВГ снизилась сумма баллов (с $40 \pm 1,8$ баллов до $33,5 \pm 1,4$ балла).

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Состав

120 мл сиропа содержит

Активные вещества: L-карнитин 500 мг, Коэнзим Q10 5 мг, Витамин B₁₂ 0,5 мкг

Вспомогательные вещества: сахароза, моногидрат лимонной кислоты, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, сукралоза, красный краситель, ароматизирующее вещество – Тутти Фрутти, вода.

Описание

Вязкий клейкий сироп сладкий на вкус, красноватого цвета с ароматом тутти-фрутти.

Действие сиропа Карнис определяется эффектом входящих в состав компонентов.

L-карнитин – природное вещество, родственное витаминам группы B. L-Карнитин образуется в печени и почках из метионина и лизина. Основная метаболическая функция L-карнитина – это транспорт длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану. В митохондриях они подвергаются β-окислению и дальнейшему метаболизму с образованием АТФ. Уровень синтеза АТФ зависит от поступления жирных кислот внутрь митохондрий. Ключевым участником этого процесса является L-карнитин. Жирные кислоты не способны самостоятельно проникать внутрь митохондрий, и L-карнитин выступает в роли челнока, переносящего их через мембраны. От содержания L-карнитина в клетках зависит эффективность энергетического обмена с участием жиров. Энергетическое действие L-карнитина благоприятно сказывается на состоянии печени, в результате чего печень усиливает свою детоксикационную и белково-синтетическую функцию, увеличивается содержание в печени гликогена. Печень начинает более активно расщеплять молочную и пировиноградную кислоты, которые являются «токсинами усталости». Таким образом, L-карнитин, за счет снижения уровня молочной и пировиноградной кислот, способствует повышению выносливости, а также увеличивает двигательную активность и повышает переносимость физических нагрузок.

Коэнзим Q10 – это вещество, которое участвует в выработке энергии, а также является антиоксидантом. Оно помогает при сердечно-сосудистых заболеваниях, потому что улучшает выработку энергии в тканях сердечной мышцы, предотвращает формирование тромбов и обеспечивает защиту от разрушительных свободных радикалов. Также это средство принимают для омоложения, повышения энергичности.

Коэнзим Q10 (Убихиноны) – это жирорастворимые коферменты, представленные преимущественно в митохондриях эукариотических клеток. Убихинон является компонентом цепи переноса электронов и принимает участие в окислительном фосфорилировании. Максимальное содержание убихинона в органах с наибольшими энергетическими потребностями, например, в сердце и печени. Нарушения энергообмена в клетках являются одной из составляющих патологических процессов многих заболеваний, например, болезней соединительной ткани, эндокринных заболеваний, мигреней, кардиомиопатий. Поскольку ключевым звеном клеточной энергетики является митохондрия, обеспечивающая большую долю образования АТФ, такие нарушения или недостаточность можно называть митохондриальными. Продукты, оптимизирующие процессы образования энергии в клетках, называются энерготропными, а терапия, направленная на улучшение энергообмена в клетках – энерготропной. Коэнзим Q10 – относится к группе энерготропных продуктов, поскольку улучшает образование энергии в клетках.

Одним из факторов риска перехода ребенка в группу часто болеющих детей является энергодефицит, а потому у таких детей целесообразно применение энерготропных препаратов. У детей этой группы наблюдается вегетативная дисфункция, а также нарушение клеточного энергообмена.

Прием коэнзима Q10 существенно улучшает состояние здоровья часто болеющих детей. Об этом говорит уменьшение жалоб и эмоциональной лабильности, нормализация сна и аппетита, повышение устойчивости к нагрузкам, нормализация механизмов вегетативной регуляции и стабилизация клеточного энергообмена.

Применение L-карнитина и коэнзима Q10 оказывает положительное влияние на состояние здоровья подростков, учащихся старших классов. Все обследованные отметили хорошую переносимость продуктов, повышенную работоспособность и нормализацию сна, в ряде случаев – эмоциональную стабилизацию.

Применение продуктов L-карнитина и коэнзима Q10 представляется наиболее эффективным у подростков, вследствие того факта, что их действие направлено на 2 основные мишени – реактивность (в случае L-карнитина) и ресурс (коэнзим Q10) психологической системы. Данные

эффекты сопровождаются нормализацией механизмов вегетативной регуляции и клеточного энергообмена. Приведенные факты позволяют заключить, что у подростков для повышения устойчивости к психоэмоциональным нагрузкам целесообразно сочетанное применение L-карнитина и коэнзима Q10.

Витамин B₁₂ (цианокобаламин) обладает иммуномодулирующим, противоаллергическим, антиатеросклеротическим действиями, нормализует артериальное давление, восстанавливает структуру нервной ткани, улучшает репродуктивную функцию, повышает аппетит. Витамин B₁₂ участвует в синтезе различных аминокислот, оказывает благоприятное влияние на функции печени, нервной системы, активизирует процессы свертывания крови, обмен углеводов и липидов. Витамин B₁₂ может откладываться в печени, включаясь в работу по необходимости. Недостаток витамина B₁₂ вызывает злокачественную анемию и дегенеративные изменения нервной ткани.

Показания

- повышает иммунитет
- снижает уровень холестерина
- укрепляет сосуды нормализует работу сердца
- повышает физическую выносливость
- при ожирении

Способ применения и дозы

Внутрь, детям от 1 до 3 лет по 2,5 мл сиропа, детям от 3 лет до 7 лет по 5 мл сиропа, детям от 7 лет до 11 лет по 10 мл сиропа, детям от 11 лет до 14 лет по 15 мл сиропа 1 раз в день во время еды.

Перед употреблением взболтать.

Продолжительность приема – 1 месяц.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость к компонентам.

Предупреждение

Не превышать рекомендуемую суточную дозу.

Наличие осадка является следствием использования натуральных ингредиентов и не влияет на качество продукта.

Форма выпуска и упаковка

Сироп для детей по 120 мл в комплекте с мерным стаканчиком и ложечкой.

1 флакон вместе с инструкцией на государственном и русском языках в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года от даты производства.

Не применять по истечении срока годности.

Условия реализации

Через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети.

Свидетельство о государственной регистрации

№КЗ.16.01.98.003.E.000992.12.17

Биологически активная добавка к пище.

Не является лекарственным средством.

Производитель

«Блесс Лабораториз», Пакистан

(Завод №179, 1,5 км дорога Каттар Бэнд, Офф Мултан Роуд,

Тхокар Нияз Баиг, Лахор).

Владельцем торговой марки и государственной регистрации является компания «ИС ГРУПП ФАРМА», КАЗАХСТАН.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителя по качеству продукции (товара):

ТОО «ИС Групп Фарма», г. Алматы, ул. Утеген Батыра, 15.

Тел.: +7 (727) 297-98-12

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Состав:

50 мл капель содержат

Активные вещества:

ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) 200 мг гинко билоба 50 мг глицин 100 мг глутаминовая кислота 200 мг витамин В₂ 2,5 мг, витамин В₃ 15 мг, витамин В₁₂ 1,2 мкг, витамин В₆ 1,1 мкг, гопантеновая кислота 200 мг

Вспомогательные вещества: сорбит, пропиленгликоль, сукралоза, лимонная кислота, цитрат натрия, вкусоароматизирующее вещество, вода.

Описание

Слегка клейкая сладкая жидкость оранжевого цвета с запахом Манго. Действие Невис Актив определяется эффектом входящих в состав компонентов.

Глутаминовая кислота – представляет собой ноотропное и дезинтоксикационное средство, стимулирующее процесс метаболизма в ЦНС (центральной нервной системы).

Это нейромедиаторная аминокислота, которая стимулирует в синапсах ЦНС передачу возбуждения. Принимает участие в процессе синтеза прочих аминокислот, АТФ, ацетилхолина, обеспечивает перенос ионов кальция, налаживает работу скелетных мышц. Обладает дезинтоксикационным действием, обезвреживает организм и выводит из него аммиак. Налаживает в тканях процессы гликолиза, обладает гепатопротекторным действием.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – выполняет роль главного тормозящего нейротрансмиттера ЦНС, концентрация которой особенно высока в тканях головного мозга. Гамма-аминомасляная кислота улучшает метаболизм мозга, оказывает ноотропное, седативное и противосудорожное действие. Она особенно важна при сосудистых заболеваниях головного мозга, снижении интеллектуальных функций, энцефалопатии, депрессии. В экстремальных ситуациях ГАМК расщепляется с выделением большого количества энергии, тем самым обеспечивая максимальную скорость работы мозга. Психостимулирующее, ноотропное, седативное, гипотензивное и противосудорожное действие; регуляция процессов торможения; регуляция двигательной активности; улучшение динамики нервных процессов в головном мозге; повышение продуктивности мышления; улучшение памяти; активация способности к обучению; индукция сна; восстановление движений и речи после нарушения мозгового кровообращения.

Гинго Билоба улучшает микроциркуляцию, мозговое кровообращение и активность. Снабжает головной мозг глюкозой и кислородом, приводит в тонус вены и артерии, улучшает поток крови (что препятствует склеиванию тромбоцитов), тормозит активацию тромбоцитов; оказывает значительное противоотечное действие; предотвращает образование свободных радикалов, способствует высвобождению и катаболизму нейромедиаторов, на их способность связываться с мембранными рецепторами.

Глицин является регулятором обмена веществ, нормализует и активирует процессы защитного торможения в центральной нервной системе, уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность. Его применяют при депрессивных состояниях. Он способствует мобилизации гликогена из печени и является исходным сырьем в синтезе креатина, важнейшего энергоносителя. Недостаток этой аминокислоты ведет к снижению уровня энергии в организме. Глицин обладает ноотропными свойствами, улучшает память и способность к обучению.

Гопантеновая кислота – ноотропное средство. Обладает нейрометаболическими, нейропротекторными и нейротрофическими свойствами. Повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсичных веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, обладает противосудорожным действием, снижает моторную возбудимость с одновременным упорядочением поведения. Повышает умственную и физическую работоспособность.

Витамин В₂ необходим для образования эритроцитов, антител, для регуляции роста и репродуктивных функций в организме. Он также необходим для здоровья кожи, ногтей, роста волос и в целом для здоровья всего организма, включая функцию щитовидной железы. **Витамин В₁₂** оказывает метаболическое, гемопоэтическое действие. Необходим для нормального кроветворения – способствует созреванию эритроцитов. Оказывает благоприятное влияние на функцию печени и нервной системы. Повышает способность тканей к регенерации.

Витамин В₆ (пиридоксин) используется прежде всего, как стимулятор в обмене веществ. Он является коферментом белков, которые участвуют в переработке аминокислот и регулируют усвоение белка. Пиридоксин принимает участие в производстве кровяных телец и их красящего пигмента – гемоглобина и участвует в равномерном снабжении клеток глюкозой.

Показания

- коррекция расстройств поведения у детей, нарушения сна, при расстройствах памяти, внимания и речи, головокружения, депрессия
- укачивание (морская и воздушная болезнь), судорожные припадки
- в комплексной терапии при слабоумии, умственной отсталости у детей, дефектах высших отделов нервной системы у детей, детском церебральном параличе
- улучшение способности к обучению
- при снижении интеллектуальных способностей

Способ применения и дозы

Невис Актив принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Назначают за 15–20 минут до еды.

С 0 до 1 года по 3 капли 1–3 раза в день.

С 1 года до 3 лет по 5 капель 1–2 раза в день.

С 3 до 6 лет по 5 капель 2–3 раза в день.

С 6 лет и старше по 5 капель 3–4 раза в день.

Взрослым по 10 капель 3 раза в день.

Перед использованием хорошо взболтать.

Курс приема составляет не менее 3-х месяцев. Первые признаки улучшения обычно проявляются через 1 месяц.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость к компонентам.

Предупреждение

Не превышать рекомендуемую суточную дозу.

Наличие осадка является следствием использования натуральных ингредиентов и не влияет на качество продукта.

Форма выпуска и упаковка

Капли по 50 мл в комплекте с крышкой пипеткой-дозатором.

1 флакон вместе с инструкцией на государственном и русском языках в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года от даты производства.

Не применять по истечении срока годности.

Условия реализации

Через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети.

Свидетельство о государственной регистрации №KZ.16.01.98.003.E.000990.12.17

Биологически активная добавка к пище.

Не является лекарственным средством.

Производитель

«Блесс Лабораториз», Пакистан (Завод №179, 1,5 км дорога Каттар Бэнд, Офф Мултан Роуд, Тхокар Нияз Баиг, Лахор).

Владельцем торговой марки и государственной регистрации является компания «ИС ГРУПП ФАРМА», КАЗАХСТАН.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителя по качеству продукции (товара):

ТОО «ИС Групп Фарма», г. Алматы, ул. Утеген Батыра, 15.

Тел.: +7 (727) 297-98-12

Таблица 2. Сопоставление данных неврологического статуса до и через 2 месяца лечения Невис Активом и Карнисом

Неврологический статус	До лечения	Через 1 месяц
Пирамидная и кортико-нуклеарная недостаточность	85%	60%
Симптомы орального автоматизма	25%	15%
Синдром повышенной нервно-мышечной возбудимости	95%	40%

Таблица 3. Динамика клинических изменений на фоне терапии Невис Активом и Карнисом. 100%-ная положительная динамика

Легкая степень СДВГ (n=5)		Средняя степень СДВГ (n=12)		Тяжелая степень СДВГ (n=3)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
31,4±1,4	24,3±0,9 (легкая степень)	40,8±1,8	У 8 пац: 29,2±1,3 (легкая степень) У 4 пац: 33,5±1,2 (средняя степень)	50,7±2,0	39,0±1,6 (средняя степень)

60% - снижение тикозного синдрома; 80% - снижение неврозоподобного синдрома; 75% - снижение астеновегетативного синдрома.

Из 5 пациентов с легкой степенью СДВГ у всех 5 снизилась сумма баллов (с 31,4±1,1 балл до 24,3±0,9 баллов).

При этом у 3 пациентов из 5 (60%) отмечалось снижение тикозной симптоматики. Неврозоподобный синдром снизился у 8 детей из 10 (80%), а астеновегетативный синдром – у 6 детей из 8 (75%).

Положительная динамика наблюдалась в среднем на 25±1,1 день лечения. Побочных эффектов не наблюдалось.

В неврологическом статусе также отмечалась положительная динамика: отмечалось уменьшение выраженности пирамидной и кортико-нуклеарной недостаточности, также в 2,5 раза снизились симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости, симптомы

орального автоматизма уменьшились в 1,5 раза. (табл. 2).

В ЭЭГ на фоне приема комбинированных препаратов Невис Актив и Карнис через 2 месяца отмечалась организация α -ритма в виде небольшого повышения его частоты в среднем до 9,1±0,1 Гц и спектра мощности до 210,7±9,3 нВ², α -ритм стал более регулярный при визуальном анализе. Также, отмечалось снижение медленноволновой активности: спектр мощности дельта-активности снизился в среднем до 119,2±8,4 нВ² слева и 117,5±8,2 нВ² справа (примерно на 40%), а тета-активности в среднем до 45,5±4,4 нВ² слева и 48,1±4,5 нВ² справа, β -активность осталась на прежнем уровне.

Заключение

По данным исследования. использование комбинированных препаратов Невис Актив и Карнис в лечении СДВГ у детей оказывает положительное влияние на степень выраженности клинической симптоматики (снижение неврозоподобного, астеновегетативного синдромов), уменьшение выраженности пирамидной и кортико-нуклеарной недостаточности, снижение симптомов повышенной нервно-мышечной возбудимости, уменьшение симптомов орального автоматизма. Также улучшает показатели БЭА головного мозга (уменьшает медленноволновую активность, повышает частоту, спектр мощности альфа-ритма). Необходимо наблюдение пациентов в катамнезе. ■

Список литературы:

1. Зыков В.П., Бегашева О.И. Современные концепции диагностики и опыт лечения гопантеновой кислотой синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2017;1.
2. Зыков В.П., Бегашева О.И. Методы диагностики и основные подходы к лечению синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 9: 32–7. / Zыkov V.P., Begasheva O.I. Metody diagnostiki i osnovnye podkhody k lecheniu sindroma defitsita vnimaniia s giperaktivnost'iu. Zhurn. Nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2011; 9: 32–7. [in Russian]
3. Заваденко Н.Н. Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: диагностика и лечение. РМЖ. 2006; 1: 51–6. / Zavadenko N.N. Giperaktivnost' s defitsitom vnimaniia u detei: diagnostika i lechenie. RMZh. 2006; 1: 51–6. [in Russian]
4. Conners CK, Wells KC, Parker JD et al. A new self-report scale for assessment of adolescent psychopathology: factor structure, reliability, validity, and diagnostic sensitivity. J Abnorm Child Psychol 1997; 25 (6): 487–97.
5. Menkes J at al. Child Neurology. 7n ed. 2007; p. 1156.
6. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003–2011. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 53 (1): 34–46.

Список сокращений:

СДВГ – синдром гиперактивности с дефицитом внимания

ЧБД – часто болеющие дети

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография.

УДК: 616.379-008.64:616.85

Современные подходы в лечении дистальных полинейропатий



В.В. Скворцов, д.м.н., доцент, А.Н. Горбач
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

В представленной статье наиболее полно и точно будет раскрыта тема по поводу такого распространенного заболевания в неврологии, как «дистальная полинейропатия», рассмотрены ее патологические проявления, классификация, диагностика и современные подходы в ее лечении.

Ключевые слова: дистальная полинейропатия, острая сенсорная полинейропатия, хроническая дистальная полинейропатия, диагностика, лечение.

V.V. Skvortsov, I.V. Molchanova
VSMU, Volgograd

In the article presented, the most complete and accurate, the topic will be revealed about such a common disease as «distal polyneuropathy», it is pathological manifestations, classification, diagnosis and modern approaches to its treatment.

Keywords: distal polyneuropathy, acute sensory polyneuropathy, chronic distal polyneuropathy, diagnostics, treatment.

Этиология

Дистальные полинейропатии – это проявления осложнений сахарного диабета, которые имеют в своем выражении совокупность клинических и субклинических синдромов. Каждый синдром определяется распространенным или очаговым поражением периферических или автономных нервных волокон. Повреждение нервных волокон в некоторых случаях опережает развитие других осложнений сахарного диабета и может представлять собой первый признак нарушения углеводного обмена. Патология изменения нервных волокон начинает свое развитие на стадии, когда уже происходит нарушение толерантности к глюкозе. Дистальные полинейропатии значительно ухудшают качество жизни пациентов, приводя к увеличению инвалидизации и смертности.

Причиной развития дистальной полинейропатии выступает ангиопатия – нарушение кровоснабжения нервных волокон. Также происходит гликозилирование белков нейронов, миелиновых оболочек, возникает гиперосмолярное повреждение швановских клеток. Результатом чего является истончение и склероз эпинеурия в периферических нервах, далее демиелинизация, отек, затем дистрофия нервных волокон с возникновением глиальной клеточной реакции.

Дистальные полинейропатии могут возникать в разные сроки практически у всех пациентов, страдающих сахарным диабетом. Однако жалобы, говорящие о поражении периферических нервов, отмечаются лишь у 10–15% больных, что определяет важность своевременной диагностики, а также лечения и профилактики дистальных полинейропатий.

Частота выявления данной патологии находится в прямой зависимости от методов диагностики. Только 10–20% больных отмечают болевой синдром, а около 50% имеют бессимптомную форму.

Некоторые исследователи отмечают четкую зависимость между наличием и выраженностью нейропатии, проявляющуюся болью, с длительностью течения сахарного диабета, с изменением уровня гликозилированного гемоглобина, а также с тяжестью нейропатии, с дислипидемией, с повышенным индексом массы тела, альбуминурией, гипертензией и курением.

В 2012 г. А.И. Калашников с соавторами выделили четыре фактора риска развития дистальной полинейропатии: длительное течение сахарного диабета, декомпенсация углеводного обмена, наличие артериальной гипертензии и диабетической микроангиопатии нижних конечностей.

Патогенез

При повышении глюкозы в крови происходит развитие феномена «оксидантного стресса». Гипергликемия влечет за собой патологическое последствие в виде внутриклеточного накопления глюкозы с избыточным отложением сорбитола и фруктозы, затем происходит увеличение внутриклеточного осмотического давления и возникает отек нейронов. Избыток накопления токсических метаболитов и конечных продуктов гликозилирования при гипергликемии приводит к усилению образования свободных радикалов и, как следствие, развивается «оксидантный стресс», снижается миоинизитол, в результате проявляется повреждающее воздействие на нейроны. Основной причиной поздних осложнений как раз и является феномен «оксидантного стресса», в том числе генерализованного поражения периферических нервных волокон. При дистальных полинейропатиях снижается фактор роста нерва, в связи с чем подавляется регенераторная способность аксонов и это способствует прогрессированию аксональной дегенерации, а также демиелинизации.

Таким образом, метаболические повреждения в развитии дистальных полинейропатий складываются из четырех процессов: неферментативного гликозилирования белков; ферментативного гликозилирования с накоплением в клетках и межклеточном веществе полисахаридов, протеогликанов и гликопротеидов; возникновение внутриклеточной гиперосмолярности за счет образования сорбитола и фруктозы; повреждение свободными радикалами – развитие «оксидантного стресса».

Главенствующее место в одной из теорий патогенеза полинейропатий отводят сосудистой теории. Так, при гипергликемии возникает гликозилирование эндотелиальных клеток, образуется васкулит, результатом чего вы-

ступает развитие микроангиопатии. При микроангиопатии диабетического генеза поражаются сосуды микроциркуляторного русла: артериолы и капилляры. Поражению при микроангиопатии подвергается *vasa nervorum*. Следствием чего является нарушение эндоневральной циркуляции и формирование перикапиллярного отека. Эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных релаксирующих агентов ведут к развитию ишемии нерва, далее развиваются дегенеративные изменения в периферических нервах.

Классификация

Новейшая классификация от 2005 года Boulton et al. определяет и выделяет следующие самостоятельные типы нейропатий:

- острая сенсорная;
- хроническая сенсомоторная тонких и толстых волокон;
- вегетативная;
- гипергликемическая;
- фокальные мононейропатии конечностей;
- краниальные, проксимальные моторные (амиотрофии);
- трункальные радикулонейропатии.

При тщательном анализе патологии можно выделить три клинических разновидности диабетических нейропатий тонких волокон:

Истинная: характеризуется позитивной неврологической симптоматикой, которая включает в себя жжение, покалывание, признаки дистального снижения чувствительности, снижение ахиллового рефлекса;

Псевдосирингомиелическая: характерно понижение болевой, температурной чувствительности в сочетании с нейропатией вегетативных волокон. При биопсии кожи обнаруживается явное поражение аксонов мелких волокон и умеренное поражение крупных волокон;

Острая: преобладает острая

жгучая боль, аллодиния, гиперчувствительность к колющей стимуляции, вероятно снижение массы тела, также бессонница, у мужчин эректильная дисфункция, анализ биоптата кожи показывает активную дегенерацию миелинизированных и немиелинизированных волокон.

Клиника

В ряде случаев выраженная клиника дистальной формы полинейропатии проявляется через 5 лет от начала прогрессирования заболевания сахарным диабетом у 30–50% пациентов. У определенного количества пациентов имеются субклинические нарушения. Не всегда ярко выраженные симптомы возникают при декомпенсации углеводного обмена. У некоторой части пациентов больных сахарным диабетом 2 типа проявления симптомов диабетической полинейропатии дебютируют раньше, чем устанавливается диагноз, а также не зависят от уровня компенсации углеводного обмена, что явно говорит о глубокой метаболической дисфункции, присущей данному заболеванию, которая развивается параллельно с нарушением метаболизма углеводов. Вышесказанное разнообразие определяет существование нескольких вариантов дистальной полинейропатии:

- острая болевая сенсорная дистальная полинейропатия;
- хроническая сенсомоторная дистальная полинейропатия.

Острая болевая сенсорная симметричная дистальная полинейропатия.

Данная форма зачастую находит свое проявление в остро возникающих позитивных сенсорных дефектах в форме дистальных парестезий, гиперестезий, нейропатических болей в виде чувства жжения, прострелов, режущих болей в конечностях с отчетливой вегетативной окраской. Болевая симптоматика усиливается в покое, в ночное

время суток и уменьшается днем, а также при активной деятельности. Существенно усиливают боль незначительные раздражители, а более грубое воздействие и пальпация не вызывает неприятных ощущений. Возможно изменение кожной температуры, меняется цвет кожных покровов, возникает гипергидроз. Интактными остаются сухожильные рефлексы и глубокие виды чувствительности. Такая форма дистальной полинейропатии развивается и связана с повреждением тонких немиелинизированных С-волокон, которые способны проводить болевую и температурную чувствительность и чаще всего объясняется острым расстройством метаболизма периферических нервов на фоне декомпенсации углеводного обмена и исчезает совсем после его восстановления. Эта особенность указывает на функциональный характер возникающих нарушений. Однако декомпенсация углеводного метаболизма значительно усугубляет клинические проявления любой формы дистальной полинейропатии, которые также подвержены обратному развитию при нормализации гликемии.

Хроническая дистальная симметричная полинейропатия.

Как правило, развивается прогрессивно, медленно.

При дистальной полинейропатии сенсомоторные расстройства сочетаются с трофическими нарушениями, связанными с развитием вегетативной нейропатии – сухостью, истончением и растрескиванием кожи, вазомоторными расстройствами, изменением температуры и цвета кожных покровов, которые рано проявляются в области стоп и наиболее выражены при формировании диабетической стопы.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа клинические и субклинические формы поражения системы нервных волокон могут отмечаться до установления диа-

гноза сахарного диабета, то есть на стадии предиабета. По некоторым данным различных исследователей, почти треть случаев «полинейропатий неясного генеза» связана с расстройствами, обусловленными развитием метаболического синдрома.

Диагностика

Важным прогрессом в диагностике полинейропатии является диагностика сахарного диабета и установление его этиологической роли у пациента с клинически явной полинейропатией. Всем пациентам должен производиться ежегодный скрининг на полинейропатию, который обязан включать: исследование чувствительности с помощью монофиламента, исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона.

Основным методом диагностики дистальной полинейропатии является электромиография с определением скорости проведения импульса по нервному волокну. Данный метод необходим для раннего выявления и углубленного исследования дистальной полинейропатии.

Также производится биопсия нерва с последующим морфологическим исследованием. Этот метод является наиболее точным методом диагностики полинейропатии. Но в повседневной практике метод находит нечастое применение.

Для обязательного дифференциального диагноза диабетической полинейропатии и нарушения магистрального кровотока нижних конечностей проводится ультразвуковое дуплексное сканирование артерий голени и стоп.

Лечение

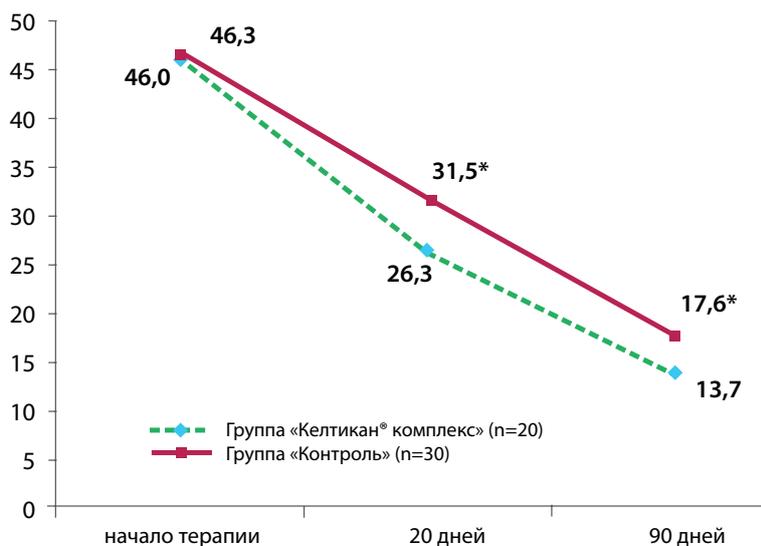
Полинейропатия представляет собой патологию, которая приобрела большую медицинскую значимость и важную актуальную междисциплинарную проблему. Основные методы те-

рапии, применяемые для лечения дистальной полинейропатии, заключаются в эффективном воздействии на звенья патогенеза заболевания: систематическое и четкое регулирование концентрации сахара в крови, использование антиоксидантных препаратов, включение в терапию сосудистых и метаболических препаратов, своевременное и адекватное обезболивание. Для дополнительного лечения и реабилитации за последние несколько лет на фармацевтическом рынке появилось множество препаратов, которые способны запустить процессы регенерации нервного волокна и улучшить передачу импульсов соответственно. Однако врачи выделяют для себя лишь небольшой спектр препаратов, способных удовлетворить специалиста в успешном и качественном лечении и реабилитации своих пациентов. Одним из таких препаратов нового поколения является «Келтикан». Препарат содержит активные компоненты – цитидин монофосфат и уридин монофосфат, на данный момент является единственным препаратом, который содержит пиримидиновые нуклеотиды и показан для лечения периферической нервной системы. Применяется для лечения полинейропатий различного генеза, обеспечивая организм фосфатными группами для объединения моносахаридов с керамидами для формирования нервных оболочек, а также фосфатидными кислотами. Тем самым обеспечивается устойчивый трофический эффект, созревание и регенерация аксональных нервных волокон. Таким образом, значительно уменьшается воспаление, нормализуется чувствительность поврежденного участка аксона и восстанавливается аксональный транспорт. «Келтикан» в капсулах применяют перорально до или после еды по 2 капсулы 2 раза в сутки. Данный препарат также выпускается в ампулах, лиофилизированный гигроскопичный

порошок белого цвета в виде дисков, с растворителем. Инъекции вводятся внутримышечно, предварительно содержимое ампулы с растворителем добавляют в ампулу с порошком, перемешивают до полного растворения. Одна инъекция – 1 мл, выполняется один раз в день, 2–5 раз в неделю. Инъекции эффективны при лечении острого периода полинейропатий. После курса лечения в стационаре пациент переводится на прием препарата в капсульной форме амбулаторно. Ниже приводится обзор, в котором обобщен терапевтический опыт применения препарата «Келтикан».

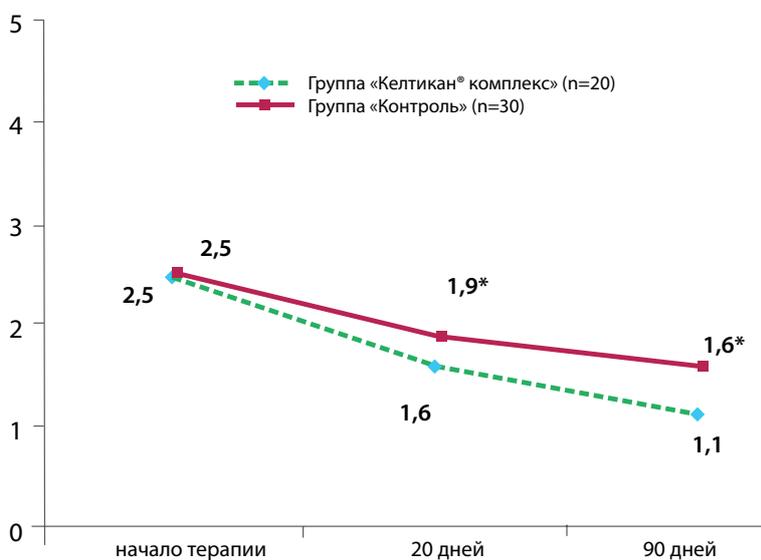
Препарат подвергался многочисленным исследованиям, целью которых необходимо было выяснить и оценить его безопасность и эффективность при обострении хронических болей. Пациенты, включенные в исследование по данному препарату, были рандомно разделены на две группы. Первая группа – («Келтикан комплекс») состояла из 20 пациентов – 10 женщин и 10 мужчин, возраст около 45 лет, которые страдали обострением хронической неспецифической боли в нижней части спины. Эта группа принимала препарат «Келтикан» по 1 капсуле в день во время еды, один раз в день, помимо основного лечения и иных реабилитационных, терапевтических мероприятий. Вторая группа (контроль) – 30 пациентов – 15 женщин и 15 мужчин, средний возраст составлял 46–47 лет, страдающих обострением хронической неспецифической боли в нижней части спины, получавшие комплекс аналогичных терапевтических, восстановительных процедур, как и пациенты первой группы. Отсроченный визит – через 90 дней от начала терапии.

К моменту начала терапии статистических достоверных отличий между сравниваемыми группами по возрасту, средней длительности анамнеза дорсалгии и продолжительности последнего обострения не было выявлено.



* Достоверные отличия между группами, $p < 0,05$

Рисунок 1. Динамика интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале в сравниваемых группах (в баллах)



* Достоверные отличия между группами, $p < 0,05$

Рисунок 2. Динамика субъективной оценки боли в сравниваемых группах (в баллах)

В исследовании применялись такие методы оценки:

- клинико-неврологическое и анамнестическое исследование;
- визуально-аналоговая шкала;
- комплексный болевой опросник нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины.

Степень эффективности терапии оценивалась по клиническим и психометрическим показателям через 20 дней лечения препаратом «Келтикан комплекс» и через 90 дней наблюдения.

В каждый визит пациента обязательно проводили общий осмотр и оценивали жизненно важные показатели. Данные о текущем состоянии пациента вносились в персональную медицинскую карту.

Результаты исследования

Пациенты первой группы, которые получали комплекс процедур в сочетании с употреблением препарата «Келтикан комплекс» – по 1 капсуле ежедневно во время еды в течение 20 дней, показали

данные о значительном снижении интенсивности боли через 20 дней терапии, а также о достоверности и стабильности этого состояния через 90 дней от начатой терапии. Аналогичная достоверная динамика наблюдалась и в группе контроля – 2 группа пациентов (рис. 1).

Оценивая безопасность препарата «Келтикан комплекс» в группе пациентов, которые исправно принимали его при обострении хронической неспецифической боли в нижней части спины, не было установлено ни одного случая нежелательных лекарственных реакций, что свидетельствует о его безопасности.

В первой группе пациентов получили данные о значительном

снижении субъективной оценки боли через 20 дней терапии, которая составляла плюс/минус 1,6 балла, а также о достоверной стабильности этого же показателя через 90 дней от начала терапии. Такая же динамика параметра субъективной оценки боли отмечалась и в группе контроля и составила 20 дней лечения и 90 дней наблюдения от начала терапии соответственно плюс/минус 1,9 балла. Субъективный анализ оценки боли в сравниваемых группах показал уменьшение параметра в группе «Келтикан комплекс» в сравнении с группой контроля через 20 дней терапии и спустя 90 дней наблюдения (рис. 2).

Таким образом, процесс анализа полученных данных помог

сформулировать выводы о том, что препарат «Келтикан комплекс» рекомендуется включить в фармакологическую коррекцию при медицинской реабилитации пациентов, а также отметить, что «Келтикан комплекс» имеет высокий профиль безопасности. При применении препарата достоверно сохраняется стабильность полученных результатов от терапии. «Келтикан комплекс» усиливает регенерацию нервной ткани, восстанавливает процессы проведения нервного импульса, значительно уменьшает выраженность болевого синдрома, что позволяет рекомендовать данный препарат как дополнительный к терапии пациентов с дистальной полинейропатией. ■

Список литературы:

1. Рачин А.П., Анисимова С.Ю. Дорсопатия: актуальная проблема практикующего врача. – 2012 г. – С. 964–967.
2. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром. Актуальные вопросы медицины. – 2009 г. – С. 340–346.
3. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Хроническая ежедневная головная боль. – 2005 г. – С. 84–100.
4. Мирза-Заде В.А. Автономная диабетическая нейропатия. – 2006 г. – С. 47–78.
5. Ефимов А.С. Клиническая диабетология. – 2005 г. – С. 40–50.
6. Ефимов А.С. Малая энциклопедия врача эндокринолога. – 2007 г. – С. 163–360.
7. Балаболкин М.И. Диабетология. – 2006 г. – С. 627–640.
8. Морозова О.Г. Полинейропатия в соматической практике. – 2009 г. – С. 2–7.
9. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. 2005 г. – С. 289–299.
10. Караченцев Ю.И., Казаков А.В., Кравчун Н.А. 100 избранных лекций по эндокринологии. – 2009 г. – С. 239–246.

Келтикан® КОМПЛЕКС



ВОССТАНОВЛЕНИЕ СВЯЗЕЙ

Комплексное лечение периферических нейропатий

Келтикан® комплекс

Биологически активная добавка к пище. Не является лекарством.

Келтикан® комплекс способствует восстановлению поврежденных нервных волокон при заболеваниях позвоночника и периферических нервов.

Область применения: в качестве биологически активной добавки к пище - дополнительного источника витамина В12 и фолиевой кислоты, содержащей натриевую соль уридинмонофосфата.

Способ применения: взрослым по 1 капсуле в день во время еды.

Продолжительность приема - 20 дней. При необходимости прием можно повторить.

Производитель: Компания "Trommsdorff GmbH & Co. KG", Германия (Trommsdorffstrasse 2-6, 52477 Alsdorf, Germany)



1 капсула Келтикан Комплекс содержит:

- Уридинмонофосфат: 50 мг
- Витамин В₁₂: 3 мкг
- Фолиевая кислота: 400 мкг

Удобный режим дозирования:

1 капсула в день!

Продолжительность приема - 20 дней. При необходимости прием можно повторить.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. RU.77.99.11.003.E.005541.04.15 от 10.04.2015

Претензии потребителей на территории Республики Казахстан направляются по адресу:
ТОО "Такеда Казахстан", г. Алматы, ул. Шашкина 44,
Номер телефона (727) 2444004, Номер факса (727) 2444005, Адрес электронной почты dso-kz@takeda.com

Обоснование клинического применения препарата Мексидол у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией (Обзор)



Г.С. Кайшибаева, А.С. Каримова
НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», г. Алматы

Хронической цереброваскулярной патологии в последнее время уделяется все большее внимание в связи с ее растущей распространенностью, обусловленной в том числе общим ростом продолжительности жизни. Длительное воздействие факторов риска приводит к гипоперфузии головного мозга, что вызывает перестройку обменных процессов, в результате которых страдает питание и активность мозговой ткани. Очевидно, что контроль факторов риска в развитии и прогрессировании хронической цереброваскулярной патологии дает в большей степени превентивный эффект, нежели терапевтический. В связи с этим растущую актуальность приобретает изучение средств, способных на патогенетическом уровне воздействовать на механизмы развития хронических сосудистых нарушений головного мозга. Одним из таких средств является антиоксидант и антигипоксикант Мексидол. В статье приводится обзор механизмов действия и результатов исследования эффективности препарата Мексидол при хронической цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная патология, патогенез хронических ишемических нарушений, механизмы действия мексидола, применение мексидола при хронических нарушениях мозгового кровообращения.

Chronic cerebrovascular pathology is under increasing attention during last year's due to its growing prevalence and, inter alia, to the overall increase in life expectancy. Prolonged exposure to risk factors leads to hypoperfusion of the brain, which causes the restructuring of metabolic processes, and as a result the worsening of nutrition and activity of brain tissue. It is obvious that in development and progression of chronic cerebrovascular pathology the control of risk factors plays more preventive role than therapeutic one. In connection with this, the growing actuality is acquired for studying the agents capable of affecting the mechanisms of development of chronic vascular disorders of the brain at the pathogenetic level. One such remedy is the antioxidant and antihypoxant Mexidol. The article gives an overview of the mechanisms of action and the results of the studies of the efficacy of Mexidol in chronic cerebrovascular pathology.

Keywords: chronic cerebrovascular pathology, pathogenesis of chronic ischemic disorders, mechanisms of mexidol action, use of mexidol in chronic disorders of cerebral circulation.

Актуальность хронической цереброваскулярной патологии

В связи с общим увеличением продолжительности жизни на фоне растущего темпа жизни и одновременно тенденции к гиподинамии и приверженности к несбалансированному питанию и вредным привычкам в последнее время отмечается неуклонный рост цереброваскулярной патологии, как острой, так и хронической.

Нарушения мозгового кровообращения являются важной медико-социальной проблемой с высокими показателями инвалидизации и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, среди причин смертности инсульты занимают второе место в мире, превышая показатели смертности от СПИДа, туберкулеза и малярии вместе взятых [1]. Среди причин инвалидизации инсульт занимает лидирующее место в мире [2]. Хрониче-

ская цереброваскулярная патология не так фатальна, однако помимо того что является фактором риска развития острых нарушений мозгового кровообращения, сама по себе способна приводить к значительному снижению качества и продолжительности жизни пациентов, развитию сосудистой деменции, сосудистого паркинсонизма, сопровождаться нарушениями сна, поведения, депрессией, нарушением координации, хроническим цефалгическим син-

дромом, поздними эпилептическими приступами и др. [3, 4].

Довольно часто хронические изменения кровообращения головного мозга не сопровождаются клиническими проявлениями. Однако наличие факторов риска и длительное течение заболеваний, сопровождающихся изменением перфузии мозга, приводят к патоморфологическим изменениям в веществе мозга, которые рано или поздно дадут о себе знать клинически [5]. Так, в исследовании С. Feng с соавторами сравнили идентичные группы пациентов разного возраста, страдающих артериальной гипертонией, сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, с клиническими симптомами ишемии мозга и без таковых. При магнитно-резонансном обследовании данных групп было выявлено, что и у тех, и у других в одинаковой степени выявлялись мультиинфарктные очаги в веществе мозга, при этом средние размеры очагов и их количество также не различались достоверно в данных группах. Отсутствие клинической симптоматики в одной из групп было связано с преимущественно «нестратегической» локализацией очагов [6]. Подобные состояния являются наиболее частой причиной снижения когнитивных функций и функциональной активности у лиц пожилого возраста [7].

К клиническим формам хронической цереброваскулярной патологии согласно международной классификации болезней 10 пересмотра относятся следующие нозологии: I 65 – закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I 66 – закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I 67 – другие цереброваскулярные болезни (I 67.2 – церебральный атеросклероз, I 67.3 – прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия, болезнь Бинсвангера, I 67.3 – гипертензивная энцефалопатия, I 67.4 – другие уточненные поражения сосудов мозга: острая цереброваскулярная недостаточность, ишемия мозга хроническая), а также заболевания с кодом F 01 – сосудистая деменция (F 01.0 – сосудистая деменция с острым началом, F 01.1 – мультиинфарктная

деменция, F 01.2 – подкорковая сосудистая деменция и F 01.3 – смешанная корковая и подкорковая деменция) [8]. Во многих странах постсоветского пространства до сих пор применяется термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), предложенный Е.В. Шмидтом и Г.А. Максудовым в 50-х годах прошлого столетия [9, 10]. Данный термин не используется в международной терминологии, но соответствует всем вышеуказанным кодам МКБ-10. Хронические нарушения мозгового кровообращения вызваны множеством факторов как по отдельности, так и в сочетании: артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз брахиальных и церебральных артерий, метаболический синдром, системные заболевания, болезни крови и др. Несмотря на многообразие этиологических факторов и нозологических единиц, механизмы развития поражения ткани мозга в большей степени одинаковы.

Патогенез хронических нарушений мозгового кровообращения

В основе хронической цереброваскулярной патологии лежит хроническая гипоперфузия головного мозга, хроническая гипоксия и оксидантный стресс, что приводит к перестройке обменных процессов и нарушению внутримозгового метаболизма [11].

Вследствие уменьшения поступления в мозговую ткань кислорода происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования, что приводит к декомпенсации тканевого дыхания и накоплению активных форм кислорода, являющихся очень токсичными для мозговой ткани [12]. Активные формы кислорода вызывают процессы перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков и нуклеиновых кислот [13].

Образование активных форм кислорода в ишемизированных тканях является эволюционно сформированной защитной реакцией организма. В ответ на активацию перекисного окисления липидов в нормальных клетках мозга проис-

ходит активация антиоксидантной защитной системы [14]. Данная реакция «срабатывает» при острой ишемии и играет значительную роль в процессе реперфузии. Таким образом, активные формы кислорода, такие как супероксид-анион играют важную роль в процессе реперфузии при острой ишемии мозговой ткани.

Однако при длительной гипоксии эта защитная система истощается, накопление супероксид-аниона при хронических нарушениях мозгового кровообращения приводит к образованию свободных радикалов и инициирует перекисное окисление липидов. Ненасыщенные связи липидов являются субстратом для перекисного окисления. Запуск процесса перекисного окисления липидов приводит к чрезмерной активации NMDA-рецепторов и, как следствие, накоплению ионов кальция в клетке, что в свою очередь приводит к разобщению процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и дефициту аденозинтрифосфата (АТФ). Запускаемый каскад патологических реакций приводит к апоптозу и гибели клеток [15–17]. В ответ на повреждение клеток активизируются воспалительные реакции в виде увеличения синтеза факторов воспаления, образования фактора активации тромбоцитов. Данные процессы также играют защитную роль при острой ишемии, однако при хронической гипоксии излишняя концентрация медиаторов воспаления и активация тромбоцитов только усугубляют хронический ишемический процесс. Кроме того, увеличение содержания провоспалительных цитокинов способствует развитию (либо прогрессированию, при его наличии) атеросклеротического повреждения сосудов, что также приводит к прогрессированию хронической ишемии [18]. Вследствие выхода большого количества жирных кислот из-за повреждения липидов мембран активизируется цикл арахидоновой кислоты, что приводит к накоплению эйкозаноидов – вторичных продуктов арахидоновой кислоты. Эйкозаноиды способствуют агрегации клеток крови, а также вызывают вазоконстрикцию [19].

При метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа помимо общих патогенетических факторов нарушения метаболизма головного мозга, имеет значение инсулинорезистентность, сопровождающаяся развитием эндотелиальной дисфункции, что приводит к развитию макро- и микрососудистой патологии, прогрессированию атеросклероза и способствует включению описанного выше каскада патобиохимических и патофизиологических процессов [20, 21]. При этом достижение целевого уровня гликемии не ликвидирует проявления окислительного стресса у пациентов с данными заболеваниями [22].

Таким образом, окислительный стресс, развивающийся при хронической цереброваскулярной патологии, вызывает целый каскад биохимических и физиологических реакций, формируя замкнутый круг тканевого повреждения. Данные процессы происходят при хронической гипоксии во всех органах и тканях организма, однако мозговая ткань является наиболее чувствительной к гипоксии, так как, несмотря на относительно небольшой объем, здесь утилизируется до 50% всего потребляемого кислорода. Интенсивность потребления кислорода клетками мозга в несколько десятков раз превышает таковую в других тканях [23]. Кроме того, ткань мозга наиболее чувствительна к процессам, стимулирующим перекисное окисление липидов, поскольку именно липиды составляют значительную часть сухого вещества головного мозга, являясь основным структурным компонентом клеточных мембран, в том числе синаптических, а также мембран органелл, в частности митохондрий.

Терапия хронических цереброваскулярных заболеваний

В лечении хронической ишемии головного мозга согласно международным рекомендациям, основанным на доказательной медицине, используется, главным образом, терапия, направленная на коррекцию тех состояний, в результате которых развилась цереброваскулярная патология, а именно, артериальной

гипертонии, гиперлипидемии, гипергликемии и др. [24, 25]. При этом, речь идет, главным образом, не о терапии хронической цереброваскулярной патологии как таковой, а о замедлении прогрессирования связанных с хронической гипоперфузией патоморфологических и клинических проявлений и предупреждении острых нарушений мозгового кровообращения на фоне хронических [26–28]. Профилактические мероприятия заключаются в контроле артериального давления при артериальной гипер- или гипотонии, контроле сердечного ритма, назначении антиагрегантов, контроле гликемии, липидемии, хирургическом лечении атеросклеротических стенозов: эндартерэктомия, стентирование, шунтирование и др. [29–35]. Имеются публикации о том, что длительный контроль факторов риска, начиная с молодого возраста, сопровождается меньшим повреждением белого вещества по данным магнитно-резонансной томографии в сравнении с группой контроля [36]. В обзоре Р.М. Bath по профилактике и лечению болезни малых сосудов говорится о необходимости нейропротективной терапии с указанием на то, что нужны дальнейшие масштабные исследования для доказательства ее эффективности, при этом указывается, что основной терапией, направленной на профилактику и лечение хронической цереброваскулярной патологии, является контроль факторов риска, как медикаментозный, так с помощью модификации образа жизни, включая образование, диету, физическую активность, отказ от алкоголя, курения, социальную активность [37, 38]. В обзорной статье С.А. Живолупова и И.Н. Самарцева «Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения» приводится очень правильная, на наш взгляд, схема лечения хронической цереброваскулярной патологии, где один из принципов – это контроль факторов риска, куда относится контроль артериального давления, уровней липидемии и гликемии, реологии крови. Следующий принцип –

патогенетическая терапия, куда входит антиоксидантная, сосудистая и ноотропная терапия. И третий принцип – изменение образа жизни, куда входят отказ от курения, диета, нормализация веса, физическая активность [39].

В зависимости от клинической картины назначается симптоматическая терапия, в частности, антидепрессанты, седативные препараты, препараты, улучшающие когнитивные функции, такие как ингибиторы холинэстеразы, при необходимости противосудорожная терапия и др. [40, 41].

Однако один лишь контроль факторов, приводящих к развитию и прогрессированию хронической ишемии головного мозга, на стадии, когда длительное течение артериальной гипертонии, сахарного диабета, метаболического синдрома, атеросклероза приводит к необратимым изменениям сосудистой стенки, явно недостаточен. В этом аспекте все большую актуальность приобретает терапия, направленная на коррекцию патофизиологических процессов, протекающих в головном мозге при хронической цереброваскулярной патологии. С этой точки зрения обоснованным является назначение препаратов, действующих на звенья патогенеза хронических поврежденных вещества головного мозга.

Одним из таких препаратов с доказанным антигипоксическим и антиоксидантным действием является препарат Мексидол.

Механизм действия Мексидола при хронической цереброваскулярной патологии

Мексидол, непатентованное название – этилметилгидроксипиридина сукцинат, – антигипоксикант и антиоксидант прямого действия, содержащий пиридиновый остаток и янтарную кислоту. 3-оксипиридин является производным пиридина – витамина В₆. Производные витамина В₆ являются коферментом большого количества ферментов азотистого обмена, участвуют в процессе усвоения глюкозы нервными клетками. Одна из ферментных сис-

тем, в которой задействован пиридоксин, занимается превращением аминокислоты триптофан в никотиновую кислоту [42]. Янтарная кислота стимулирует аэробный распад глюкозы и синтез АТФ, улучшая тканевое дыхание, является антиоксидантом, повышает выносливость, уменьшает симптомы астенизации, а также уменьшает токсическое действие алкоголя на организм [43]. В совокупности данные молекулы дополняют действие друг друга. Мексидол, восстанавливая дыхательную цепь митохондрий, повышает синтез АТФ, ингибирует гиперобразование свободных радикалов и стабилизирует мембранные структуры [44].

Препарат обладает высокой биодоступностью как при парентеральном, так и при пероральном применении, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, и, согласно данным исследований *in vitro*, накапливается преимущественно в коре головного мозга, проникая в нервные клетки и внутрь митохондрий [45]. По результатам хемореактивного анализа О.А. Громовой, И.Ю. Торшина и Л.Э. Федотовой, проведенном на базе Ивановской государственной медицинской академии, было показано, что Мексидол® обладает множественными механизмами действия, что позволяет использовать его в различных областях медицины, в том числе у больных с сопутствующей патологией [46].

В исследовании *in vitro*, проведенном на кафедре фармакологии с курсом фармакотерапии Рязанского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова, была выявлена способность Мексидола связывать супероксидный анион-радикал, непосредственно связывать свободные радикалы, подавлять эксайтотоксичность глутамата [47]. Основным антиоксидантным механизмом действия мексидола связан с его способностью повышать активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, а, следовательно, уменьшать концентрацию активных форм кислорода и, как результат, ингибировать перекисное окисление липидов [48]. Кроме того, выявлено, что мексидол ингибирует синтез провоспалительных простагландинов,

модулирует активность ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), улучшает реологию крови и уменьшает агрегацию тромбоцитов [49]. Уменьшение активности воспалительных реакций в мозговой ткани под действием мексидола происходит посредством подавления активности ферментов ЦОГ-2 и 5-липоксигеназы, что приводит к подавлению воспалительных реакций в эндотелии сосудов и мозговой ткани. Улучшение реологии крови и уменьшение агрегации тромбоцитов происходит за счет ингибирования мексидолом активатора протромбина [50]. Воздействие на никотиновые рецепторы ацетилхолина нормализует процессы возбуждения холинэргических синапсов, что тормозит повреждение клеток процессом перекисного окисления [51]. Кроме того, активация никотиновых рецепторов ацетилхолина уменьшает глутаматную и β -амилоидную цитотоксичность [52]. Активирующее воздействие мексидола на холинорецепторы способствует его нейропротективному эффекту, в частности, улучшению внимания [50]. Возбуждающее влияние мексидола на ГАМК-рецепторы также оказывает нейропротективный эффект. В исследованиях *in vitro* доказано, что активация ГАМК-рецепторов предотвращает бета-амилоидное повреждение клеток и уменьшает риск развития болезни Альцгеймера [53, 54].

Таким образом, мексидол воздействует на все те патохимические и патофизиологические звенья, которые приводят к развитию хронической цереброваскулярной патологии.

Эффективность препарата мексидол при хронической цереброваскулярной патологии

За свою почти 20-летнюю историю в клинической практике мексидол показал эффективность при различных неврологических состояниях, в том числе в клинических исследованиях при хронической цереброваскулярной патологии различной этиологии и степени тяжести. Применение мексидола на фоне

традиционной гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и признаками хронической цереброваскулярной патологии в исследовании М.Л. Шалашовой достоверно уменьшало жалобы пациентов согласно данным модифицированного опросника общего здоровья GHQ-28 по сравнению с контрольной группой, принимавшей только гипотензивную терапию. Так, на фоне комбинированного лечения с мексидолом значительно уменьшились тревожность, суесть, уменьшилось время засыпания, наряду с уменьшением количества ночных пробуждений, ранних пробуждений и кошмарных сновидений, улучшился баланс при ходьбе, уменьшились физическая и умственная утомляемость, метеозависимость и другие симптомы [44]. По результатам исследования Т.В. Дроздовой и коллег применение мексидола у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами на фоне хронической цереброваскулярной патологии привело к уменьшению когнитивного дефицита, а также к улучшению общего самочувствия пациентов, уменьшению выраженности проявлений астенического и невротического характера [55]. Другое исследование, проведенное Е.И. Чукановой с коллегами на базе Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, помимо улучшения когнитивных функций при применении мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга выявило уменьшение выраженности проявлений депрессии по шкале Бека у исследуемой группы. Сравнение результатов тестирования на 74-е сутки в основной группе и группе контроля выявило достоверно значимое различие ($p < 0,01$). Также, в основной группе достоверно улучшилось качество жизни согласно шкале качества жизни SF-36 [23]. Комплексная оценка динамики когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга была проведена в исследовании Е.А. Антипенко и коллег на базе Областной клинической больницы имени Н.А. Семашко (Нижний Новгород). Оценивалась общая тяжесть

клинических проявлений, когнитивная функция по шкалам MMSE, MoCA, теста запоминания 10 слов. В результате получены данные, что под влиянием терапии мексидолом в сравнении с контрольной группой, принимавшей базисную терапию, достоверно улучшился средний балл по шкале MoCA, а также снизился общий суммарный балл клинических проявлений. Кроме того, снизился уровень тревоги, повысилась устойчивость к гипоксии по результатам проб Штанге и Генча [57]. В исследовании Ю.В. Абраменко по изучению эффективности мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией получено достоверное улучшение тонкой моторики и координации движений по методике Denckla. Также, в основной группе достоверно улучшились показатели беглости речи и концентрации внимания, снизился уровень депрессии, улучшилось качество сна, уменьшились уровни астении, тревожности. По данным транскраниальной доплерографии в основной группе улучшилась микроциркуляция в веществе мозга за счет снижения величины периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, у пациентов, принимавших мексидол к окончанию курса лечения улучшился венозный отток из полости черепа [58].

Улучшение слуха и уменьшение головокружения у пациентов с вестибулокохлеарными проявлениями хронического нарушения мозгового кровообращения было зарегистрировано в исследовании Л.Н. Семченко с коллегами [59].

Важное значение имеют адаптационные возможности головного мозга к гипоксии. Е.А. Антипенко изучил устойчивость к гипоксии в группах пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией разной степени выраженности и как она менялась при использовании мексидола. Наиболее значительные результаты улучшения наблюдались при I и II степенях выраженности дисциркуляторной энцефалопатии [60].

На базе Научного центра неврологии Российской академии медицинских наук М.М. Танащян с колле-

гами было проведено исследование влияния мексидола на течение хронической ишемии мозга у пациентов с метаболическим синдромом. Оценивалось состояние углеводного и липидного обмена у пациентов данной категории до и после лечения мексидолом курсом внутривенной терапии в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 125 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев. На фоне лечения отмечалось снижение базального уровня глюкозы в среднем на 0,9 ммоль/л, достоверно снижался индекс резистентности и уровень С-пептида. Таким образом, снижение уровня сахара в крови у этих пациентов происходило не из-за повышения выработки инсулина, а вследствие улучшения чувствительности к инсулину. Кроме того, на фоне проведенной терапии улучшились показатели липидного спектра. Так, было зарегистрировано достоверное снижение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Изменения в липидном спектре коррелировали с данными дуплексного сканирования сосудов – у пациентов, пролеченных мексидолом отмечалось уменьшение толщины комплекса интима-медиа [22, 56].

Ранее на той же базе И.Н. Смирнова с коллегами, проведя исследование эффективности мексидола при хронической цереброваскулярной патологии, помимо уменьшения клинических проявлений астенического синдрома, психоэмоциональных и кохлеовестибулярных нарушений подтвердили его антиоксидантную активность с помощью метода хемифлюоресценции липопротеидов низкой и очень низкой плотности сыворотки крови пациентов. После курса лечения наблюдалось достоверное увеличение резистентности липопротеиновых структур к перекисному окислению [61].

В исследовании С.Н. Дума также выявлено положительное влияние препарата мексидол на окислительный потенциал липопротеидов низкой плотности у лиц пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга, в частности, снизилась предрасположенность к окислительным процессам под влиянием препарата. Кроме этого, под воздей-

ствием мексидола уменьшился астенический синдром, который является одним из наиболее частых у лиц пожилого возраста, также уменьшились проявления тревожности [62].

В исследовании С.А. Шетекаури были получены данные об улучшении показателей мозгового кровотока по результатам реоэнцефалографии у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Так, достоверно увеличилось пульсовое кровенаполнение в системе наружной сонной артерии и сосудах вертебробазиллярного бассейна, нормализовался тонус мелких артерий и вен в обоих сосудистых бассейнах [63]. Улучшение мозгового кровотока по результатам реоэнцефалографии продемонстрировало также исследование Н.И. Карпиковой и А.А. Петерюхиной у пациентов с хроническими нарушениями кровоснабжения головного мозга на фоне лечения мексидолом. Так, помимо улучшения памяти и общемозговой симптоматики, значительно улучшились такие показатели, как реографический индекс и коэффициент асимметрии [64].

Мексидол хорошо сочетается с другими препаратами, используемыми при лечении хронической цереброваскулярной патологии. Так, в исследовании С.В. Бережной и Э.З. Якупова показана эффективность комбинации мексидола с галидором и эскузаном у пациентов с хронической ишемией мозга разной степени выраженности в амбулаторных условиях. Полученные результаты показали, что данная комбинация достоверно улучшала состояние пациентов: уменьшались такие проявления, как метеочувствительность, повышенная утомляемость, нарушение сна, эмоциональная лабильность, шум, звон в голове, головные боли. При хронической ишемии I и II степеней выраженности достоверно уменьшались уровень тревоги и депрессии, а также улучшались когнитивные функции в сравнении с группой пациентов с хронической ишемией мозга III степени [65]. Вероятно, препарат более эффективен на ранних стадиях заболевания, и при поздних стадиях для улучшения когнитивных функций требуется

I-II стадия ХИГМ				
ДЭ, обусловленная артериальной гипертензией или ее сочетанием с атеросклерозом [58, 62]				
Дни лечения	Ампулы 100–250 мг (2–5 мл) 5% р-ра, суточная дозировка	Таблетки 125 мг, суточная дозировка	Путь введения	Кратность приема и длительность терапии
1–15	200–250 мг (2–5 мл)		внутримышечно	1 раз/сутки, 10 дней
16–75		375 мг (3 таб.)	per os	на 3 приема (по 1 таб. 3 раза/день), 20 дней
II стадия ХИГМ				
ДЭ на фоне МС с нарушениями углеводного обмена и ИР [56]				
Дни лечения	Ампулы 100–250 мг (2–5 мл) 5% р-ра, суточная дозировка	Таблетки 125 мг, суточная дозировка	Путь введения	Кратность приема и длительность терапии
1–14	500 мг (10 мл)		внутривенно	1 раз/сутки, 14 дней
15–105		375 (3 таб.)	per os	на 3 приема (по 1 таб. 3 раза/день), 90 дней
III стадия ХИГМ				
ДЭ с поражениями церебральных артерий и вен, возраст от 55 до 85 лет [23]				
Дни лечения	Ампулы 100–250 мг (2–5 мл) 5% р-ра, суточная дозировка	Таблетки 125 мг, суточная дозировка	Путь введения	Кратность приема и длительность терапии
1–14	500 мг (10 мл)		внутривенно	1 раз/сутки, 14 дней
15–74		375–750 мг (таб.)	per os	на 3 приема (по 1–2 таб. 3 раза/день), 60 дней

подключение препаратов, применяемых при сосудистой деменции.

Довольно крупное исследование было проведено на базе Санкт-Петербургской военно-медицинской академии [66]. В исследовании приняли участие 142 пациента в возрасте 48–80 лет со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахиоцефальных сосудов. Для скрининга пациентов применялось общее клиническое и неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография, доплерография сосудов шеи и головного мозга. При наличии стеноза для определения его степени и локализации применяли дуплексное сканирование магистральных артерий шеи и головы. Для оценки эффективности препарата применялись международные шкалы оценки объема и силы движений (BMRC), когнитивных функций (MMSE), уровня депрессии (шкала Гамильтона), степени независимости от окружающих (модифицированная шкала Ранкина), степени удовлетворенности своим состоянием (EQ-5D). По результатам исследования у пациентов, принимавших мексидол, уменьшился уровень депрессии, по-

высилась степень удовлетворенности своим состоянием, достоверно сократились линейные скоростные показатели в венах мозга.

Проведенный нами обзор публикаций, посвященных исследованию механизмов действия и опыту применения препарата мексидол, позволил предложить схему терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Таким образом, анализ проведенных клинических исследований показал, что Мексидол обладает многообразием фармакологических эффектов, позволяющих применять его у больных с сочетанной патологией, что позволит предотвратить полипрагмазию и снизить риск развития лекарственных взаимодействий, а также других нежелательных реакций. Лучший клинический эффект был продемонстрирован при длительной непрерывной терапии Мексидолом – в начале лечения внутримышечные или внутривенные инъекции с последующим переходом на таблетированную форму. Соблюдение такой схемы назначения позволяет полностью раскрыть терапевтический потенциал препарата

и значительно повысить эффективность терапии.

Заключение

Для замедления прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии в первую очередь, несомненно, необходимо контролировать факторы риска, такие как артериальное давление, уровень гликемии, липидемии. Коррекция образа жизни также имеет большое значение. Однако те окислительные процессы, которые уже активизировались в тканях мозга вследствие гипоперфузии из-за уже измененных сосудов, сложно приостановить, влияя лишь на факторы риска.

На сегодняшний день накоплен большой опыт экспериментальных и клинических данных применения одного из самых перспективных препаратов в этом направлении – мексидола. Благодаря своей формуле, биохимическим точкам приложения, препарат способен приостанавливать процессы перекисного окисления и, тем самым, приостанавливать патологические процессы, происходящие в головном мозге при хронических цереброваскулярных заболеваниях. ■

Список литературы

1. Доклад ВОЗ. Информационный бюллетень №310, июль 2013; www.who.int.
2. Markku Kaste. Every Day Is a World Stroke Day: Act Now, Be a Stroke Champion and a Torchbearer! *Stroke*. – 2010; 41: 2449–2450.
3. Korczyn A.D. et al. Vascular dementia. *Journal of Neurological Science*. – 2012 Nov 15; 322 (1–2): 2–10; A.D. Korczyn. Vascular parkinsonism—characteristics, pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Neurology*. – 2015 Jun; 11 (6): 319–26.
4. Gibson L.M. et al. Occult Cerebrovascular Disease and Late-Onset Epilepsy: Could Loss of Neurovascular Unit Integrity Be a Viable Model? *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. Volume 2011, Article ID 130406. – P. 1–7.
5. Longstreth W.T. Jr. et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. *The Cardiovascular Health Study*. *Stroke*. – 1996 Aug; 27 (8): 1274–82.
6. Feng C. et al. The «silence» of silent brain infarctions may be related to chronic ischemic preconditioning and nonstrategic locations rather than to a small infarction size. *Clinics*. – 2013. – V. 68. – N.3. – P. 365–369.
7. Pantoni L. . Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Review. *The Lancet Neurology*. – V. 9, Issue 7. – P. 689–701. – July 01, 2010.
8. Международная классификация болезней, 10 версия. <http://www.who.int/topics/classification/ru>.
9. Шмидт Е.В. с соавт. Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. – М., 1976. – С. 227–244.
10. Максудов Г.А. Дисциркуляторная энцефалопатия (сосудистые заболевания нервной системы). – М., 1975. – С. 501–512.
11. Выговская С.Н. с соавт. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии. *Русский медицинский журнал*. – 2015. – №12. – С. 694.
12. Лянг О.В. , Кочетов А.Г. . Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. – 12, 2013. – С. 126–129.
13. Турпаев К.Т. . Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов. Обзор. *Биохимия*. – 2002. – №3. – С. 339–352.
14. Iadecola C., Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation. March 2001. *Current Opinion in Neurology*. – 14 (1): 89–94.
15. Bidmon H.-J., Emde B., Kowalski T. et al. Nitric oxide synthase-I containing cortical interneurons co-express antioxidative enzymes and anti-apoptotic Bcl-2 following focal ischemia: evidence for direct and indirect mechanisms towards their resistance to neuropathology. *J. Chem Neuroanat*. – 2001; 22: 167–184.
16. Шулькин А.В. . Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012; 112 (2): 35–39.
17. Смирнова И.Н., Фёдорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. – 1, 2006.
18. Palmer C. et al. Combined effect of inflammatory gene polymorphisms and the risk of ischemic stroke in a prospective cohort of subjects with type 2 diabetes: A Go-DARTS Study. *Diabetes*. – 2010; 59: 2945–2948.
19. Garcia J.H. et al. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct. *American Journal of Pathology*. – 1994; 144: 188–199.
20. Muniyappa R. et al. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – Volume 37, Issue 3. – September 2008. – P. 685–711.
21. Kim J.A. et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. – 2006 Apr 18; 113 (15): 1888–904.
22. Танащян М.М. с соавт. Остические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции. *Клиническая неврология*. – Том 10. – №2. – 2016. – С. 5–10.
23. Чуканова Е.И. с соавт. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2, 2015. – С. 71–74.
24. Mok V., Kim J.S. Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease. *J. Stroke*. – 2015 May; 17 (2): 111–122.
25. van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. – 2008; 39: 2712–2719.
26. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M., Wittman J.C., Hofman A., van Gijn J., et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. – 2002; 125: 765–772.
27. McQuinn B.A., O’Leary D.H. White matter lucencies on computed tomography, subacute arteriosclerotic encephalopathy (binswanger’s disease), and blood pressure. *Stroke*. – 1987; 18: 900–905.
28. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. – 2003; 34: 2741–2748.
29. Gouw A.A., van der Flier W.M., Fazekas F., van Straaten E.C., Pantoni L., Poggesi A., et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability Study. *Stroke*. – 2008; 39: 1414–1420.
30. Jeerakathil T., Wolf P.A., Beiser A., Massaro J., Seshadri S., D’Agostino R.B., et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke*. – 2004; 35: 1857–1861.
31. Tsantilas P., Kühnl A., Kallmayer M., Knappich C., Schmid S., Kuetchou A., Zimmermann A., Eckstein H.H. Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: a systematic review. *J. Cardiovasc Surg (Torino)*. – 2015 Dec; 56 (6): 845–52.
32. Strandness D.E. Jr. Carotid endarterectomy: current status, and effects of clinical trials. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. – 2007 Nov; 4 (11): 621–9.
33. Bain M., Moheet A.M., Rasmussen P. Which patients benefit from carotid stenting? What recent trials show? *Clev Clin J. Med*. – 2008; 75: 714–20.
34. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Fox A.J., Taylor D.W., Mayberg M., et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. – 2003; 361: 107–16.
35. Antiplatelet Trialists’ Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. – 1994; 308: 81–106.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ®

*улучшает метаболизм
и кровоснабжение
головного мозга*

- ◆ **ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ;**
- ◆ **ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО И ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ), ПОСЛЕДСТВИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ;**
- ◆ **ЛЕГКИЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА;**
- ◆ **ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА, ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ;**
- ◆ **ПЕРВИЧНАЯ ОТКРЫТОУГОЛЬНАЯ ГЛАУКОМА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ, В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ (РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО И ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ);**
- ◆ **ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ НЕВРОТИЧЕСКИХ И НЕВРОЗОПОДОБНЫХ СОСТОЯНИЯХ;**
- ◆ **КУПИРОВАНИЕ АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ НЕВРОЗОПОДОБНЫХ И ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫХ РАССТРОЙСТВ;**
- ◆ **ОСТРАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ.**

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

РК-ЛС-5№016317 от 12.11.2015 г. до 12.11.2020 г.
РК-ЛС-5№015745 от 22.04.2015 г. до 22.04.2020 г.



МЕКСИДОЛ®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл по 2 мл или 5 мл. **СОСТАВ:** 1 мл раствора содержит *активное вещество* – этилметил-гидроксипиридина сукцинат - 50 мг. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** тошнота и сухость во рту, металлический привкус во рту, сонливость, аллергические реакции, неприятный запах, першение в горле и дискомфорт в грудной клетке. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, острые нарушения функции печени и почек, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противосудорожных средств (карбамазепина), противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** В отдельных случаях, особенно у предрасположенных пациентов с бронхиальной астмой при повышенной чувствительности к сульфитам, возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и потенциально опасными механизмами.



СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®

Нозология	Период	Ампулы 50 мг/мл (2 и 5 мл), суточная дозировка	Таблетки 125 мг, суточная дозировка	Путь введения	Кратность приема и длительность терапии
Дисциркуляторная энцефалопатия	профилактика	200-250 мг (4-5 мл)	375-750 мг (3-6 таб)	внутримышечно	2 раза/сутки, 10-14 дней на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
	фаза декомпенсации	200-500 мг (4-10 мл) 100-250 мг (2-5 мл)		внутривенно струйно (медленно) или капельно внутримышечно	1-2 раза/сутки, 14 дней 1 раз/сутки, 14 дней
Острые нарушения мозгового кровообращения, последствия острых нарушений мозгового кровообращения	первые 10 - 14 дней	200-500 мг (4-10 мл)		внутривенно капельно	2-4 раза/сутки, 10-14 дней
	с 15 дня	200-250 мг (4-5 мл)		внутримышечно	2-3 раза/сутки, 14 дней на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
Легкие когнитивные нарушения у больных пожилого возраста		100-300 мг (2-6 мл)		внутримышечно	1 раз/сутки, 14-30 дней на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
		200-500 мг (4-10 мл)	375-750 мг (3-6 таб)	внутривенно капельно	2-4 раза/сутки, 10-15 дней на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
Открытоугольная глаукома		100-300 мг (2-6 мл)		внутримышечно	1-3 раза/сутки 14 дней
		100-300 мг (2-6 мл)	375-750 мг (3-6 таб)	внутримышечно	1 раз/сутки, 14-30 дней на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
Тревожные расстройства		200-500 мг (4-10 мл)		внутривенно капельно или внутримышечно	2-3 раза/сутки, 5-7 дней 2-3 приема/сутки, на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 5-7 дней
		200-500 мг (4-10 мл)	375-750 мг (3-6 таб)	внутривенно	1 раз/сутки, 7-14 дней на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель

При инфузионном способе введения Мексидол® следует разводить в 0,9 % растворе натрия хлорида. Струйно Мексидол® вводят медленно в течение 5 - 7 мин, капельно – со скоростью 40 - 60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг. Начальная доза – 125-250 мг (1-2 таблетки) 1-2 раза в сутки с постепенным повышением до получения терапевтического эффекта; максимальная суточная доза – 800 мг (6 таблеток). Лечение прекращают постепенно, уменьшая дозу в течение 2-3 дней.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг. **СОСТАВ:** Одна таблетка содержит активное вещество: этилметилгидроксипиридина сукцинат – 125 мг; **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** тошнота и сухость во рту, сонливость, аллергические реакции, металлический привкус во рту, неприятный запах, першение в горле и дискомфорт в грудной клетке. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, острое нарушение функции печени и почек, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации. **ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:** Мексидол® сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний. Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противосудорожных средств и противопаркинсонических средств. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** В случае назначения препарата большим сахарным диабетом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови. Лечение в данном случае начинают с минимальных рекомендуемых доз с постепенным повышением (при отсутствии побочных реакций) до получения терапевтического эффекта. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.** Следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и потенциально опасными механизмами. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

Представительство ООО «Векторфарм» в Республике Казахстан, 050009, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 165 Б, 8 этаж, офис 812, БЦ «МТС». Тел./факс: +7(727)349-59-88, E-mail: info-kz@vektorpharm.ru

36. Vuorinen M. et al. Changes in vascular risk factors from midlife to late life and white matter lesions: a 20-year follow-up study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2011; 31 (2): 119–25.
37. Bath P.M. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. Review. *Journal of Stroke*. – V. 10. – Issue 4. – June 2015. – P. 469–478.
38. Roh J.H., Lee J.-H. Recent Updates on Subcortical Ischemic Vascular Dementia. *Journal of Stroke*. – 2014; 16 (1): 18–26.
39. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. . Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения. *Фарматека*. – №7. – 2012. – С. 93–100.
40. Dichgans M., Markus H.S., Salloway S., Verkkoniemi A., Moline M., Wang Q., et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol*. – 2008; 7: 310–318.
41. Belcastro V. et al. Levetiracetam in brain ischemia: Clinical implications in neuroprotection and prevention of post-stroke epilepsy. *Brain & development*. – April 2011. – 33 (4): 289–93.
42. Рахимова Д.Ф. Биоактивность витамина В₆ и его производных (краткий обзор зарубежных публикаций). *Вестник Казанского технологического университета*. – 2012. – С. 181–183.
43. Смирнов А.В. с соавт. Янтарная кислота и ее применение в медицине. *Нефрология*. – 2014. – Том 18. – №4. – С. 12–24.
44. Шалашова М.Л. с соавт. Применение Мексидола в комбинированной терапии с традиционными антигипертензивными средствами у больных артериальной гипертензией с признаками хронической церебрально-сосудистой недостаточности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – Приложение 1.
45. Шулькин А.В. с соавт. Распределение мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях. *Журнал неврологии и психиатрии*. – 8. – 2014 – С. 69–72.
46. Громова О.А. с соавт. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2017; 9 (4): 46–54.
47. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012; 112 (2): 35–39.
48. Якушева Е.Н. с соавт. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии*. – №10. – 2017. – С. 62–67.
49. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2012; 112 (12): 86–90.
50. Торшин И.Ю. и соавт. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии*. – 1. – 2017. – Вып. 2. – С. 75–84.
51. Li Y. et al. Alpha-7 nicotinic receptor-mediated protection against ethanol-induced oxidative stress and cytotoxicity in PC12 cells. *Brain research*. – 2000; 861 (1): 165–167.
52. S. Shimohama, T. Kihara. Nicotinic Receptor-Mediated Protection against b-Amyloid Neurotoxicity. *Biological Psychiatry*. – 2001; 49: 233–239.
53. Paula-Lima A.C. et al. Activation of GABA (A) receptors by taurine and muscimol blocks the neurotoxicity of beta-amyloid in rat hippocampal and cortical neurons. *Neuropharmacology*. – 2005 Dec; 49 (8): 1140–8.
54. Yanfang Li et al. Implications of GABAergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. – 2016; 8: 31.
55. Дроздова Т.В. с соавт. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека*. – №14. – 2012. – С. 97–103.
56. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – №11. – 2012 г.
57. Антипенко Е.А. с соавт. Системное стресс-лимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. – 4. – 2016. – С. 28–31.
58. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии*. – №11. – 2011. – С. 35–41.
59. Семченко Л.Н. с соавт. Применение препарата «Мексидол» для лечения больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью с вестибулокохлеарными проявлениями. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – Приложение 1. – С. 75–77.
60. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. – 3. – 2012. – С. 49–54.
61. Смирнова И.Н. с соавт. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Клиническая фармакология. Атмосфера. Нервные болезни*. – №1. – 2006. – С. 33–36.
62. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. *Терапевтический архив*. – 12. – 2013. – С. 100–105.
63. Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения Мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – Приложение 1.
64. Карпикова Н.И., Петерюхина А.А. Применение препарата «Мексидол» у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – Приложение 1. – С. 32–33.
65. Бережная С.В., Якупов Э.З. Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях. *Журнал неврологии и психиатрии*. – №6. – 2012. – С. 48–52.
66. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата «Мексидол» в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахиоцефальных сосудов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – Приложение 1. – С. 159–163.

Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича



А.А. Таппахов¹ – аспирант, Т.Е. Попова¹ – д.м.н., доцент, профессор,
Т.Г. Говорова¹ – аспирант, А.Ю. Петрова² – врач-невролог

¹ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск
² ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи», г. Якутск

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – спорадическое нейродегенеративное заболевание, проявляющееся глазодвигательными нарушениями, ранним развитием постуральной неустойчивости и когнитивной дисфункцией. Классический вариант болезни (синдром Ричардсона) составляет лишь 24% всех случаев заболевания, тогда как у большинства пациентов регистрируются другие фенотипы. В обзоре рассмотрены клинические проявления различных вариантов течения ПНП, их сходство и различия с другими нозологическими формами экстрапирамидных заболеваний. Обсуждаются новые диагностические критерии ПНП, разработанные в 2017 г. Международным обществом болезни Паркинсона и двигательных нарушений. Представлены два клинических случая ПНП у пациентов якутской этнической принадлежности: в первом случае имел место классический вариант течения заболевания (синдром Ричардсона), во втором – вариант ПНП-паркинсонизма.

Ключевые слова: прогрессирующий надъядерный паралич, клинические формы, паркинсонизм, диагностика, двигательные нарушения.

A.A. Tappakhov¹, T.E. Popova¹, T.G. Govorova¹, A.Yu. Petrova²

¹ North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk

² Republican hospital No.2 – Center for Emergency Medical Aid, Yakutsk

Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a sporadic neurodegenerative disease characterized by oculomotor disorders, early onset of postural instability and cognitive dysfunction. Classic form of the disease (Richardson's syndrome) develops only in 24% of all cases, while other phenotypes are registered in most patients. Clinical manifestations of the various types of PSP, as well as their similarities and differences with other nosological forms of extrapyramidal disorders are described in the current review. New diagnostic criteria of PSP developed by the International Society for the Parkinson's Disease and Movement Disorders in 2017 are discussed. Two clinical cases of PSP in patients of Yakhut ethnic origin are presented: in the first case there was classical variant of the disease (Richardson's syndrome), and in the second case – a PSP-parkinsonism variant.

Keywords: progressive supranuclear palsy, clinical forms, parkinsonism, diagnosis, movement disorders.

В связи с увеличением продолжительности жизни населения неуклонно растет число пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, которые во многих случаях сопровождаются развитием двигательных нарушений с синдромом паркинсонизма [1–3]. Однако дифференциальная диагностика данных расстройств, особенно на ранних их стадиях, вызывает значительные трудности ввиду сходства клинических проявлений разных форм патологии [4, 5].

Одним из нейродегенеративных заболеваний с широкой клинической гетерогенностью является прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) [6]. Перекрытие симптомов, атипичные проявления усложняют диагностику как самого заболевания, так и дифференциальную диагностику с другими нейродегенерациями: болезнью Паркинсона (БП), мультисистемной атрофией, деменцией с тельцами Леви, кортикобазальной дегенерацией и др. [7, 8]. D.R. Williams и

соавт. в 2005 г. впервые выделили классический вариант ПНП с глазодвигательными нарушениями, ранним развитием постуральной неустойчивости и когнитивной дисфункцией (синдром Ричардсона) и вариант, напоминающий болезнь Паркинсона – так называемый ПНП-паркинсонизм [9]. Позднее фенотипический спектр ПНП пополнился дополнительными вариантами заболевания [10]. Было показано, что классический вариант, описанный в 1964 г. J.C. Steele

с соавт., наблюдается только в 24% случаев ПНП, остальные пациенты с ПНП имеют отличные от «ричардсоновского» варианты течения болезни (рис. 1) [10].

ПНП принадлежит к семейству 4R-таупатий, которые характеризуются избыточным накоплением изоформы гиперфосфорилированного таубелка с 4 повторами в доменах микротрубочек нейронов и глиоцитов с образованием в них патологических внутриклеточных включений – нейрофибриллярных клубков и нейропилевых нитей [11]. Зона поражения при ПНП являются мост, черное вещество, субталамическое ядро, бледный шар, а также неокортекс [12].

Распространенность ПНП составляет 5–6 случаев на 100 тыс. населения и достигает 14,7 на 100 тыс. населения у лиц старше 80 лет [13, 14]. Хотя заболевание традиционно считается спорадическим, в связи с широким внедрением в практику молекулярно-генетических методов исследования сегодня интенсивно изучается генетическая основа болезни. Например, выявлена роль мутаций в гене MAPT (кодирующем тау-белок микротрубочек) в развитии заболевания, также в редких случаях с ПНП могут быть ассоциированы мутации в гене LRRK2 [15].

С 1996 г. в диагностике ПНП использовались клинические критерии NINDS-SPSP [16]. В 2017 г. Международным обществом болезни Паркинсона и двигательных нарушений разработаны новые критерии, основанные на клинических, нейровизуализационных, лабораторных и генетических проявлениях – критерии MDS-PSP [17]. Согласно этим критериям, ПНП – спорадическое заболевание, при котором симптомы развиваются в возрасте 40 лет и старше и имеют

прогрессирующее течение. Для диагностики ПНП клиническая картина должна включать 4 группы симптомов: глазодвигательные нарушения, постуральную неустойчивость, акинезию и когнитивную дисфункцию. К характерным для ПНП глазодвигательным нарушениям, кроме пареза вертикального взора и замедления вертикальных саккад, также относится апраксия открывания глаз – неспособность самостоятельно инициировать открытие век после их закрытия при отсутствии блефароспазма.

Клиническая картина вариантов ПНП зависит от уровня поражения. Так, в вариантах заболевания с лобно-височной деменцией, кортикобазальным синдромом и апраксией речи наблюдается более высокая кортикальная патология, в то время как преимущественное вовлечение стволовых и подкорковых структур приводит к развитию типичной картины ПНП с чистой акинезией и постуральными нарушениями [12].

Варианты прогрессирующего надъядерного паралича

Классический вариант ПНП (синдром Ричардсона), в соответствии с критериями MDS-PSP, проявляется глазодвигательными нарушениями, которые могут быть представлены в виде надъядерного паралича вертикального взора или замедления вертикальных саккад. Постуральные расстройства при данном варианте болезни могут включать эпизоды спонтанной потери равновесия в течение 3 лет после появления симптоматики ПНП либо определяться положительной толчковой пробой [17]. Паркинсонизм при синдроме Ричардсона отличается симметричностью и преобла-

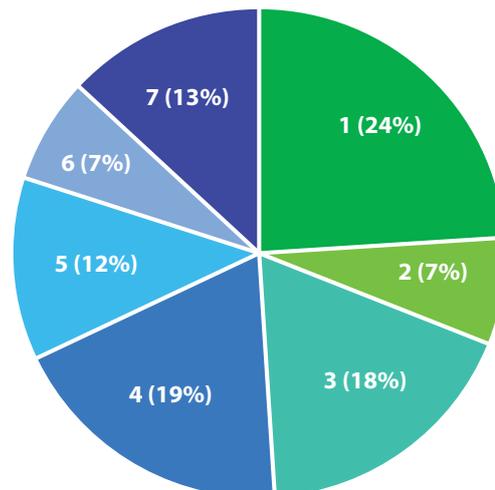


Рисунок 1. Структура клинических вариантов ПНП, в % (по [10])

данием акинетико-ригидного синдрома в аксиальной мускулатуре, отсутствием реакции на препараты леводопы [6].

ПНП-паркинсонизм имеет более продолжительное течение по сравнению с синдромом Ричардсона, в клинике преобладают асимметричные проявления паркинсонизма, возможно наличие тремора, а также положительного ответа на препараты леводопы, что создает на ранних этапах клиническое сходство с БП [9]. Однако при БП на развернутой стадии характерно развитие лекарственных дискинезий и флуктуаций симптоматики, вегетативной недостаточности и (особенно на фоне противопаркинсонической терапии) зрительных галлюцинаций, которые при ПНП-паркинсонизме выявляются значительно реже [18].

ПНП с прогрессирующими застываниями при ходьбе включен в диагностические критерии MDS-PSP и требует, помимо постуральной неустойчивости, наличия внезапных и преходящих двигательных «блоков» или нарушений инициации ходьбы, которые развиваются в течение 3 лет после появления симптомов ПНП [17]. Этот вариант ПНП характеризуется отсутствием мышечной ригидности и тремора, а препараты леводопы практически не влияют на проявления гипокинезии [19].

ПНП с кортикобазальным синдромом – сравнительно редкий вариант, затрагивающий преимущественно префронтальную и премоторную области головного мозга [8, 20]. Фенотип кортикобазального синдрома характеризуется фокальной или симметричной идеомоторной апраксией, ригидностью, а также миоклониями, дистонией, корковыми нарушениями чувствительности и феноменом «чужой руки» [21].

Могут наблюдаться когнитивные нарушения по типу лобной деменции с расстройством личности, поведенческими нарушениями, снижением внимания и т.д. [5]. Для установления диагноза ПНП с кортикобазальным синдромом, согласно критериям MDS-PSP, необходимо наличие по крайней мере одного из корковых (апраксия, кортикальный сенсорный дефицит, феномен «чужой руки») и моторных признаков (ригидность, акинезия, миоклонус) [17].

ПНП с преимущественно лобными проявлениями диагностируется при наличии у пациентов поведенческих и личностных нарушений, которые могут указывать на частичное перекрытие заболевания с лобно-височной деменцией [22]. Этот вид деменции характеризуется расторможенностью, компульсивным или стереотипным поведением, апатией, изменением пищевого поведения, когнитивными нарушениями по дизрегуляторному типу, утратой эмоционального контакта, которые в конечном итоге приводят к мутизму и полной социальной изоляции [23]. Клинический фенотип ПНП с лобными проявлениями может быть ассоциирован с патологией в гене MAPT и составляет около 35% всех случаев клинически определяемого синдрома лобно-височной деменции [24]. По данным исследования L. Donker Kaat и соавт. (2007), 20% пациентов с ПНП характеризуются преобладанием в клинической картине поведенческих и когнитивных расстройств, что приводит к ошибочному диагнозу лобно-височной или другой первичной деменции [25]. Пациенты с данным вариантом ПНП имеют более молодой возраст дебюта, но прогрессирование заболевания не отличается от классической его формы [25].

ПНП с преобладанием речевых нарушений, согласно критериям MDS-PSP, относится к вероятной 4R-таупатии (ПНП или лобно-височная деменция) и проявляется сочетанием глазодвигательных нарушений с аграмматическим вариантом первичной прогресси-

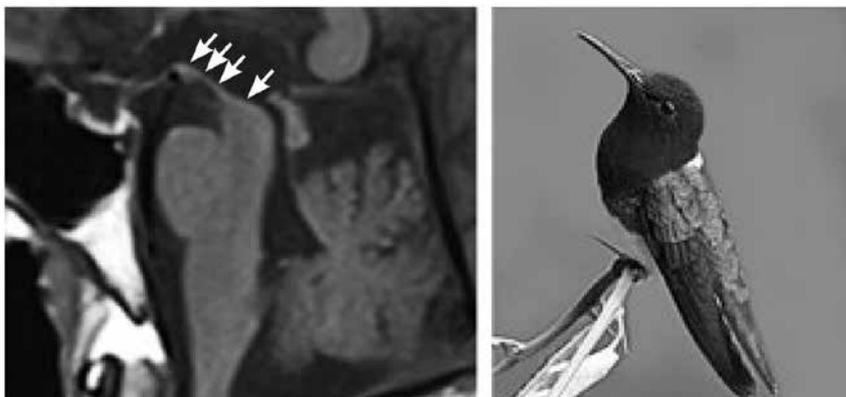


Рисунок 2. МРТ головного мозга пациента Н. в сагиттальной проекции в T1-режиме: «симптом колибри»

Стрелками указан характерный вид вогнутой поверхности верхней части атрофического среднего мозга, напоминающий профиль головы и клюва колибри (справа)

рующей афазии или с прогрессирующей апраксией речи [17].

В отдельные варианты ПНП также выделены фенотипы с преобладанием глазодвигательных нарушений и постуральной неустойчивости, которые охватывают 7% и 18% случаев ПНП соответственно [10, 26]. Однако в критерии MDS-PSP не были включены варианты ПНП с первичным боковым склерозом и ПНП с мозжечковой атаксией ввиду отсутствия убедительной клинико-морфологической верификации, «размывания» различий между ПНП и болезнью двигательного нейрона или между ПНП и мультисистемной атрофией в случае включения в классификацию указанных атипичных вариантов [17].

Клинические примеры

Приводим два собственных клинических примера ПНП у пациентов, наблюдавшихся в Центре экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии клиники Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Пациент Н., мужчина, 60 лет, якут, обратился в сопровождении жены с жалобами на частые, практически ежедневные падения (падает после нескольких неловких шагов назад, особенно в начале движения), замедленность движений, невозможность открыть глаза после произвольного их закрытия,

замедленность речи, повышенную забывчивость и запоры до 3–4 дней.

Из анамнеза известно, что в возрасте 56 лет стал отмечать общую замедленность при выполнении различных движений. Через год добавились нарушения равновесия: при попытке начать движение стал падать, делая несколько шагов назад. В связи с этим стал пользоваться тростью. За медицинской помощью не обращался. Спустя 2 года присоединилась невозможность открытия глаз после произвольного их закрытия, глаза открываются спонтанно через 10–20 мин. Корректирующих жестов нет. Постепенно отмечал ухудшение состояния в виде нарастания замедленности, учащения падений (может падать, сидя на табуретке), из-за чего в настоящее время передвигается только с использованием лыжных палок. Самостоятельно ходит за продуктами в магазин, делает легкую работу по дому. Наследственность не отягощена, у родителей двигательные нарушения не отмечались, умерли в пожилом возрасте (мать – от осложнений сахарного диабета, причина смерти отца неизвестна). Имеет троих здоровых детей, у сестры – сахарный диабет. Работал водителем, вредные привычки отрицает.

В неврологическом статусе: сознание ясное, в контакт вступает хорошо, обоняние сохранено, зрачки равные, фотореакция живая. Отмечается ограничение взора вверх, апраксия открывания

век, гипомимия лица, редкое мигание, положительные рефлексы орального автоматизма. Мышечный тонус умеренно повышен по пластическому типу, D>S, гипертонус в аксиальной мускулатуре; рефлексы с рук и ног оживлены, D>S; тремора нет; выявляется умеренно выраженная гипокинезия с обеих сторон, толчковая проба положительная; встает не с первой попытки, походка на широко расставленных ногах, неуверенная; поза согбенная; ортостатическая проба отрицательная.

По результатам проведенного теста 3-КТ выявлены умеренные когнитивные нарушения по дизрегуляторному типу.

На МРТ головного мозга обнаружены признаки дисциркуляторной энцефалопатии по типу перивентрикулярного лейкоареоза, единичных сосудистых очагов, а также атрофия среднего мозга – «симптом колибри» (рис. 2).

Учитывая превалирование в клинической картине постуральных нарушений, наличие вертикального пареза зрения, апраксии открывания век, симметричного синдрома паркинсонизма и изменений на МРТ, был выставлен диагноз: ПНП (синдром Ричардсона) с выраженными постуральными нарушениями, симметричным паркинсонизмом, апраксией открывания век, антеколлизом, умеренными когнитивными расстройствами по дизрегуляторному типу.

Назначение препарата леводопы/карбидопы с титрацией дозы до 750/75 мг/сут. не привело к положительному эффекту.

Пациент М., мужчина, 70 лет, якут, начало болезни в 65 лет с замедленности

движений в правых конечностях, после чего в течение года присоединился тремор покоя в правой руке. Был выставлен диагноз БП, назначен пирибедил в дозе 150 мг/сут. с положительным эффектом. На МРТ головного мозга – без патологии. Через 2 года появились замедленность в левых конечностях, шаркающая походка, сутулость. К лечению добавлена леводопа/карбидопа с титрацией дозы до 750/75 мг/сут., с хорошим клиническим эффектом. Впервые обратился в Центр на 3-м году болезни в связи со снижением продолжительности эффекта принимаемых препаратов. При осмотре определялись двусторонний паркинсонизм, больше выраженный справа, с тремором покоя в правой кисти по типу «счета монет», шаркающая походка, согбенная поза, ретропульсия при толковой пробе. Также определялся парез вертикального зрения, больше вверх (рис. 3).

Диагноз оставлен прежним, рекомендовано разделить прием леводопы/карбидопы на 5–6 приемов, пирибедил заменен на прамипексол в дозе 3 мг/сут. На фоне коррекции лечения общее состояние улучшилось.

Резкое прогрессирующее ухудшение состояния наступило на 4-м году болезни, когда пациент перестал отмечать действие препаратов, выросли замедленность, ригидность в конечностях, появилась невозможность открыть глаза после их закрытия, значительно ухудшилась ходьба, усилился наклон туловища вперед.

В неврологическом статусе: фон настроения сниженный, замедление вертикальных и горизонтальных саккад с фиксацией зрения, парез вертикального зрения

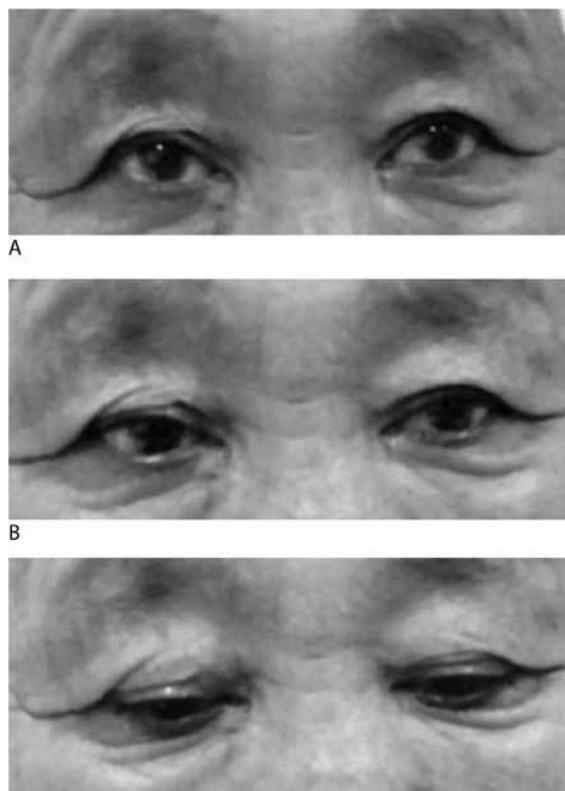


Рисунок 3. Глазодвигательные нарушения у пациента М.

вверх и вниз, апраксия открывания век. Лицо гипомимичное, рот полуоткрыт, положительные симптомы орального автоматизма (Маринеску-Радовичи, хоботковый), мышечный тонус значительно повышен по пластическому типу без асимметрии сторон, гипертонус в аксиальной мускулатуре, выраженная олигобрадикинезия в конечностях, тремора нет. Положительная толчковая проба, частые падения, микробазия, застывания при ходьбе. Ортостатическая проба отрицательная.

По результатам когнитивного теста 3-КТ выявлены умеренные когнитивные расстройства по дизрегуляторному типу.

На повторном МРТ головного мозга выявлены признаки атрофии среднего мозга (рис. 4).

На основании начала заболевания с симптомов, характерных для БП, которые резко усилились на 4-м году заболевания с развитием толерантности к противопаркинсоническим препаратам, наличия в неврологическом статусе глазодвигательных нарушений, диагноз был пересмотрен в пользу ПНП (ПНП-паркинсонизм). Назначение препаратов амантадина с титрацией дозы до 600 мг/сут., а также трехкомпонентного препарата леводопы/карбидопы/энтакапон не принесло клинического эффекта. Пациент продолжает прием леводопы/карбидопы в дозе 750/75 мг/сут.

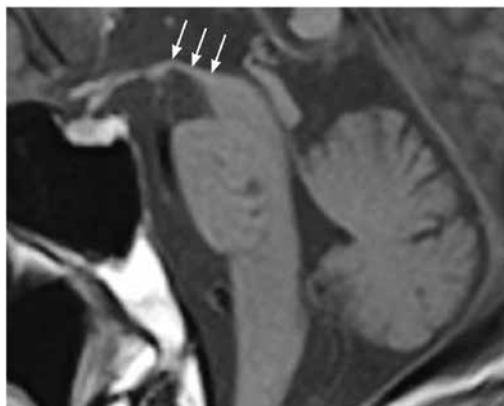


Рисунок 4. МРТ головного мозга пациента М. в сагиттальной проекции в T1-режиме: определяется атрофия среднего мозга («симптом колибри», стрелки)

Таким образом, ПНП может дебютировать под «маской» различных нейродегенераций, включая БП, лобно-височные деменции, кортикобазальную дегенерацию и т.д., что затрудняет дифференциальную диагностику заболевания. В последнем описанном клиническом примере потребовалось 4 года, чтобы установить диагноз ПНП у пациента с дебютом заболевания по типу БП. В диагностике заболевания неocenима роль нейровизуализационных исследований. При ПНП, особенно при синдроме Ричардсона, выявляется харак-

терная картина МРТ – атрофия среднего мозга с характерными «образными» феноменами (симптомы «колибри», «пингвина» на сагиттальных разрезах и «симптом Микки Мауса» – на аксиальных) [20]. Использование новых диагностических критериев MDS-PSP, а также знание клинической картины различных вариантов заболевания могут способствовать ранней и своевременной диагностике ПНП.

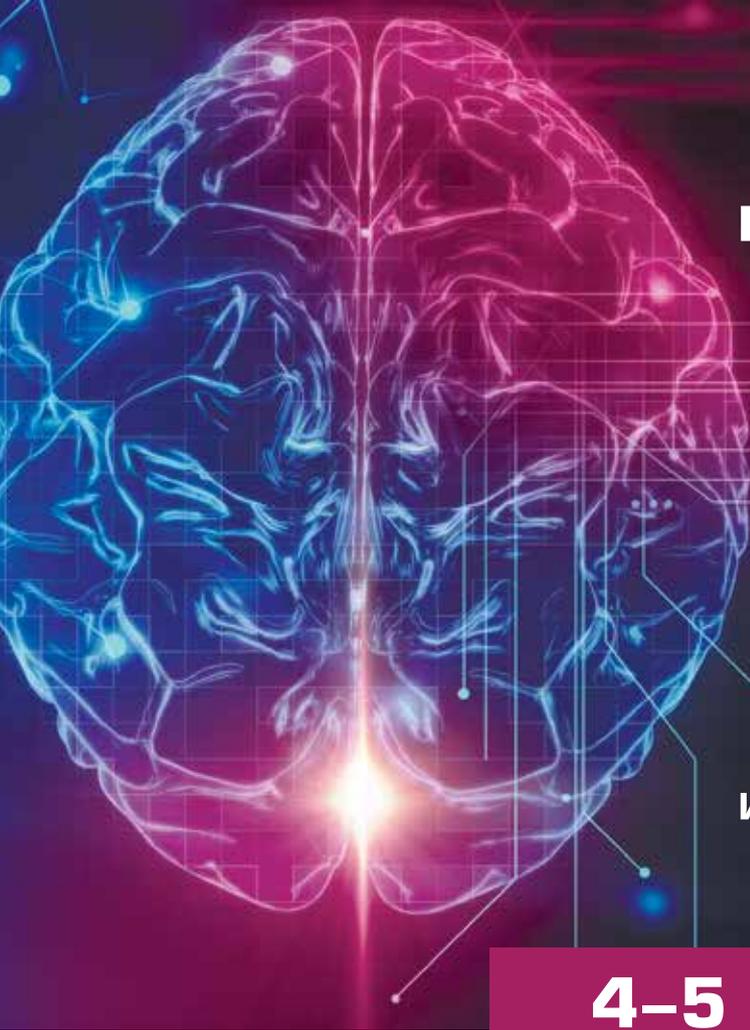
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2013; 2: 39–50.
2. Gitler A.D., Dhillon P., Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech*. – 2017; 10: 499–502. DOI: 10.1242/dmm.030205. PMID: 28468935.
3. Dalvi A. Parkinsonism. *Dis Mon*. – 2012; 58: 690–707. DOI: 10.1016/j.disamonth.2012.08.010. PMID: 23149522.
4. Carreiro A., Mendonça A., de Carvalho M., Madeira S.C. Integrative biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. – 2015; 7: 357–379. DOI: 10.1002/wsbm.1310. PMID: 26136395.
5. Доронина О.Б., Афтанас Л.И., Доронина К.С. Гетерогенность клинических проявлений и биомаркеры атипичного паркинсонизма. *Нервные болезни*. – 2017; (2): 35–39.
6. Morris H.R., Gibb G., Katzenschlager R. et al. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain*. – 2002; 125: 969–975. PMID: 11960887.
7. Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания. СПб.: ООО «Издательство Фолиант». – 2013; 200 с.
8. Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Случай прогрессирующего надъядерного паралича с кортикобазальным синдромом. *Нервные болезни*. – 2009; (2): 38–43.
9. Williams D.R., De Silva R., Paviour D.C. et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*. – 2005; 128: 1247–1258. DOI: 10.1093/brain/awh488. PMID: 15788542.
10. Respondek G., Stamelou M., Kurz C. et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord*. – 2014; 29: 1758–1766. DOI: 10.1002/mds.26054. PMID: 25370486.
11. Irwin D.J. Tauopathies as clinicopathological entities. *Parkinsonism Relat Disord*. – 2016; 22: S29–S33. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.020. PMID: 26382841.
12. Dickson D.W., Ahmed Z., Algom A.A. et al. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*. – 2010; 23: 394–400. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833be924. PMID: 20610990.
13. Kawashima M., Miyake M., Kusumi M. et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord*. – 2004; 19: 1239–1240. DOI: 10.1002/mds.20149. PMID: 15390010.
14. Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N.P. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet*. – 1999; 354: 1771–1775. PMID: 10577638.
15. Im S.Y., Kim Y.E., Kim Y.J. Genetics of progressive supranuclear palsy. *J. Mov Disord*. – 2015; 8: 122–129. DOI: 10.14802/jmd.15033. PMID: 26413239.
16. Litvan I., Agid Y., Calne D. et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology*. – 1996; 47: 1–9. DOI: 10.1212/WNL.47.1.1. PMID: 8710059.
17. Hoglinger G.U., Respondek G., Stamelou M. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. – 2017; 32: 853–864. DOI: 10.1002/mds.26987. PMID: 28467028.
18. Williams D.R., Lees A.J. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord*. – 2010; 25: 357–362. DOI: 10.1002/mds.22977. PMID: 20108379.
19. Williams D.R., Holton J.L., Strand C. et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain*. – 2007; 130: 1566–1576. DOI: 10.1093/brain/awm104. PMID: 17525140.
20. Armstrong M.J. Progressive supranuclear palsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2018; 18: 12. DOI: 10.1007/s11910-018-0819-5. PMID: 29455271.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», Том 12, №2, 2018 г., стр. 33–38.



VIII Международная научно–практическая конференция «Кайшибаевские ЧТЕНИЯ»

посвященная 10–летию
ОО «Лига неврологов –
Научно–практический центр
«Институт неврологии
имени Смагула Кайшибаева»

4–5 октября 2018 года

Ғылыми–практикалық
орталығы
«Смағұл Қайшыбаев
атындағы Неврология
Институты»



Scientific Practical
Center
«Institute of
Neurology named
after
SmagulKaishibayev»

Дом приемов по адресу:
г. Алматы, ул. Курмангазы, 44.

Темы конференции:

1. Цереброваскулярные болезни.
2. Дегенеративные заболевания нервной системы.
3. Демиелинизирующие заболевания нервной системы.
4. Аутоиммунные заболевания нервной системы.
5. Орфанные заболевания нервной системы.
6. Болевой синдром.
7. Соматоневрология.
8. Фармакотерапия заболеваний нервной системы. Данные современных клинических исследований.
9. Нейрореабилитация.

Во время работы конференции будут проведены мастер–классы, «круглые столы», семинары с выдачей сертификатов, а также выставка учебно–методической литературы, новых форм препаратов и медицинского оборудования.

Рабочие языки конференции:
казахский, русский, английский.

**Участие в конференции
бесплатное.**

Статьи и тезисы для сборника научных работ принимаются в электронном виде на e–mail:
neurology_institute@mail.ru
прикрепленным файлом.

Применение хондропротекторов при лечении остеохондроза



В.В. Скворцов, д.м.н., доцент, А.Н. Горбач
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

В данной статье приведены основные сведения о лечении неврологических синдромов остеохондроза позвоночника. Рассмотрены вопросы патогенеза вертеброгенных заболеваний нервной системы. Кратко изложены биомеханические особенности позвоночника в норме и при патологии. Рассмотрено применение хондропротекторов как необходимого дополнения к терапии НПВС.

Проблема патологии суставов повсеместно приобретает все большие масштабы в связи с неуклонным увеличением количества лиц, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Важным является тот факт, что каждый десятый житель планеты предъявляет жалобы на суставные боли и имеет нарушение функции суставов. При этом за врачебной помощью по поводу различных симптомов, обусловленных поражением суставов, все чаще обращаются не только пациенты пожилого и старческого возраста, но и более молодые лица, ведущие активный образ жизни, для которых постоянная боль и деформация суставов означает ограничение трудоспособности, а резкое снижение двигательной активности приводит к выраженному снижению уровня качества жизни, социальной дезадаптации [4].

Заболевания периферической нервной системы, вызванные патологией позвоночника, являются самыми распространенными заболеваниями нервной системы. Своевременное исследование, диагностика и правильное патогенетическое лечение больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника имеют важное медицинское и социальное значение [7].

Дистрофические поражения и изменения позвоночного столба

Остеохондроз, как следует из названия, это локальный дистрофический процесс в костной и хрящевой тканях. Может развиваться практически в любом суставе, но чаще всего поражаются межпозвоночные диски. Происходит в эндо- или экзогенно уязвимой зоне позвоночного столба на фоне декомпенсации в системах, обе-

спечивающих и осуществляющих трофические процессы. Он начинается в межпозвоночном диске и распространяется на прилежащие к нему костные элементы тела позвонка – на замыкающие пластины и другие отделы позвоночного двигательного сегмента (ПДС – два смежных позвонка и соединяющие их структуры) [9, 10].

Межпозвоночные диски, составляющие в сумме около 1/4 длины всего позвоночника, играют большую роль в его биомеханике: они выполняют роль связок и своеобразных суставов, а также являются буферами, смягчающими сотрясения, приходящиеся на позвоночник. При этом определенное значение придается пульпозному ядру, обладающему высокой степенью гидрофильности, водное содержание которого достигает 83% [6, 8, 9]. Необычайная гидрофильность ядра значительно превышает гидрофильность других тканей че-

ловеческого тела. В процессе дегенерации диски теряют влагу, ядро высыхает и распадается на отдельные фрагменты, фиброзное кольцо теряет свою эластичность, размягчается, истончается, и в диске появляются трещины, разрывы и щели, испещряющие диск в самых различных направлениях. Уже к 20 годам сосуды диска запустевают, его питание осуществляется лишь за счет осмоса и диффузии. В этих условиях, особенно в отделах, испытывающих статико-динамические перегрузки, легко нарушается опорная и рессорная функция диска и развиваются трофические поражения [2, 10].

Этиология и патогенез

Как показал анализ всех теорий развития остеохондроза позвоночника, ни одна из них не может претендовать на роль всеобъемлющей. В последнее время была выдвинута теория о мультифакториальной

природе остеохондроза позвоночника. Согласно этой теории, для развития данного заболевания необходима генетическая предрасположенность, а для проявлений его – воздействие различных средовых факторов. Последние делят на экзогенные и эндогенные [12].

К эндогенным относят:

- конституционные варианты,
- аномалии позвоночника,
- особенности функционирования двигательной системы,
- сопутствующие заболевания позвоночника и других органов.

К экзогенным:

- физические,
- биохимические,
- инфекционные факторы.

Во всех существующих теориях развития остеохондроза фигурируют два фактора: декомпенсация в трофических системах и локальные перегрузки ПДС.

Отрицательно сказываются на дисках нерациональная и несимметричная работа мышц позвоночника, а именно: при неправильных привычных позах, при недостаточной разминке, при ношении сумок на плече, при использовании мягких подушек и матрацев. Стимулятором патологических процессов может выступать плоскостопие. Если стопа не обеспечивает должную амортизацию, взаимодействуя с опорой, последнее приходится делать позвоночному столбу. Ожирение также способствует остеохондрозу позвоночника. Излишняя жировая ткань, откладываясь в разных местах, усложняет поддержку равновесия и перегружает межпозвоночные суставы [6, 7].

Осложнения

В определенной стадии развития дегенеративных изменений может образоваться выбухание диска без прорыва фиброзного кольца, что обозначается термином «**протрузия**» диска. Выбухающий участок диска васкуляризируется, в нем разрастается фиброзная ткань, а в более поздних стадиях наблю-

дается **кальцинация**. В тех случаях, когда происходит прорыв фиброзного кольца с выходом его за пределы части или всего пульпозного ядра, что чаще наблюдается у молодых людей после острой травмы, говорят уже о «**пролапсе или грыже диска**» [2].

При значительном пролабировании большого фрагмента пульпозного ядра в заднем или заднебоковом направлении возникают компрессионные синдромы остеохондроза позвоночника: сдавление корешка (радикулопатия), корешковой артерии (радикулоишемия) или спинного мозга (миелоишемия). Компрессионные явления могут возникать и без пролапса диска за счет одной лишь протрузии диска или – особенно на шейном уровне – за счет костных реактивных разрастаний.

Оказавшись вне условий своих физиологических границ (в эпидуральной клетчатке), выпавшая масса диска начинает играть роль аутоантигена, способствуя развитию аутоиммунных процессов – **асептического эпидурита** [2, 6, 8, 10].

Параллельно остеохондрозу, а иногда и самостоятельно может возникать другой процесс – **спондиллоз**, который, видимо, имеет компенсаторный характер, стабилизируя позвоночник. Обычно он захватывает определенный отдел, но может быть и более распространенным [6].

Симптомы и диагностика

Больные, страдающие остеохондрозом, жалуются на постоянные ноющие боли в спине, к которым нередко присоединяется онемение и чувство ломоты в конечностях. При отсутствии адекватного лечения происходит атрофия конечностей.

Основные симптомы [6, 7, 9]:

- Постоянные ноющие боли в спине, чувство онемения и ломоты в конечностях.
- Усиление болей при резких движениях, физической нагрузке, поднятии тяжестей. Кроме того, обычно отмеча-

ется появление или усиление болей на уровне патологического очага при кашле, чиханье или натуживании (симптом Дежерина).

- Уменьшение объема движений, спазмы мышц.
- При остеохондрозе шейного отдела позвоночника: боли в руках, плечах, головные боли; возможно развитие так называемого синдрома позвоночной артерии, который складывается из следующих жалоб: шум в голове, головокружение, мелькание «мушек», цветных пятен перед глазами в сочетании с жгучей пульсирующей головной болью. Причиной синдрома позвоночной артерии может быть ее спазм в ответ как на непосредственное раздражение ее симпатического сплетения за счет костных разрастаний, грыжи диска, артроза межпозвоночного сустава, так и рефлекторной реакции вследствие раздражения любых рецепторов позвоночника. Наличие синдрома позвоночной артерии может усугубить течение коронарной или сердечно-мышечной патологии при их наличии.
- При остеохондрозе грудного отдела позвоночника: боль в грудной клетке, в области сердца и других внутренних органах.
- При остеохондрозе пояснично-крестцового отдела позвоночника: боль в пояснице, иррадирующая в крестец, нижние конечности, иногда в органы малого таза.
- Поражение нервных корешков (при грыжах межпозвоночных дисков, костных разрастаниях, спондилоартрозе): стреляющая боль и нарушение чувствительности, гипотрофия, гипотония, слабость в иннервируемых мышцах, снижение рефлексов.

Установление предварительного диагноза осуществляется при осмо-

тре пациента. Врач осуществляет всестороннее обследование костно-мышечной системы, основываясь на жалобах больного. При осмотре спины обращают внимание на осанку, особенности строения туловища, отмечают линию остистых отростков, нижние углы лопаток, гребни подвздошных костей, боковые контуры талии и шеи, положение надплечий, отклонение межъягодичной борозды от вертикали, обращают внимание на рельеф мышц, расположенных рядом с позвоночником. Производят определение болевых точек, исследование активных движений позвоночника, выявление симптомов натяжения корешков и состояние рефлексов [2, 6, 7]. Основную роль в исследовании позвоночника отводят рентгенографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, с помощью которых определяется уровень поражения, уточняется и конкретизируется диагноз, выявляются скрытые патологии. Данные диагностики позволяют лечащему врачу определить тактику и выбрать наиболее эффективные методы лечения [2].

Лечение

Для терапии больных остеохондрозом позвоночника используются вертеброневрологические, рефлекторные, медикаментозные и физические методы лечения [1].

При назначении лечения необходимо руководствоваться следующими принципами:

1. Лечение должно быть этиологическим, патогенетическим и саногенетическим.

2. Лечение должно учитывать локализацию поражения, стадию, форму и этап заболевания.

3. Лечение должно учитывать функциональное состояние организма и отдельных его систем.

Патогенетическое лечение состоит из воздействий, направленных на очаг поражения в ПДС, на факторы, способствующие появлению синдромов, а также на факторы, реализующие их, то есть локализирующие поражение в определенной зоне [1, 9].

На этапе прогрессирования заболевания применяют методы, направленные на создание «пассивной» стабилизации (постельный режим, фиксирующие устройства и т.д.).

При цервикалгии показано ношение воротника Шанца, при люмбалгии – пребывание в постели в течение 3–5 дней, после этого в течение некоторого времени целесообразно при ходьбе, поездках пользоваться корсетом. Больные обычно лечатся дома, желательно освобождение от работы по крайней мере на неделю. Наряду с ограничением двигательного режима может проводиться блокада болезненных паравертебральных точек 0,5–2 % раствором новокаина или 1–2 % раствором лидокаина [1, 2, 9].

При наличии дисциркуляторных расстройств в зоне измененного ПДС назначают препараты, нормализующие крово- и лимфообращение, аскорбиновую кислоту для уменьшения тканевого ацидоза, вызывающего нарушение микроциркуляторных процессов в межклеточном звене микроциркуляторного русла; при нарушениях венозного кровообращения назначают соответствующие препараты [1].

Также на разных стадиях заболевания используют ЛС, стимулирующие репаративные процессы. С этой целью эффективно применяются препараты-хондропротекторы, а также нестероидные противовоспалительные средства [2, 3, 4, 9].

НПВС или анальгетики могут вводиться внутрь или в ректальных свечах (диклофенак 75–150 мг/сут, ибупрофен 600–1800 мг/сут и т.п.) [9].

Хондропротекторы относятся к медленнодействующим структурно-модифицирующим средствам, т.е. они способны контролировать течение заболевания, стабилизировать или даже приводить к обратному развитию имеющиеся в тканях сустава изменения путем коррекции нарушенного метаболизма гиалинового хряща.

К хондропротекторам в настоящее время относят препараты глю-

козамина сульфата, хондроитина сульфата, глюконовой кислоты, диацериина, соединений авокадо/сои, имеющие низкую токсичность.

Изучению эффективности и безопасности перорального хондроитина сульфата и глюкозамина посвящено множество клинических исследований, среди которых были двойные слепые и плацебо-контролируемые. В многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность только определенных хондропротекторов (хондроитин сульфата и глюкозамина) и их применение при лечении вертеброневрологических заболеваний имеет высокую (IA) степень доказательности [5].

Все разнообразие хондропротекторов принято делить на три поколения:

- I поколение – препараты натурального происхождения на основе экстрактов хрящей животных или растительных экстрактов.
- II поколение – монопрепараты.
- III поколение – комбинированные препараты.

Сейчас разрабатываются и выпускаются хондропротекторы, комбинированные с нестероидными противовоспалительными средствами [4, 5].

Говоря о хондропротекторах, особое внимание следует уделить эффекту потенцирования НПВС. Известно, что сами хондропротекторы не обладают прямым обезболивающим эффектом, а оказывают его в незначительной степени и опосредованно благодаря своим противовоспалительным и мембраностабилизирующим свойствам. Но при совместном применении с НПВС они потенцируют противовоспалительную активность и снижают токсичность последних, что помогает значительно повысить безопасность терапии остеохондроза и улучшить качество жизни пациентов [5].

Отличительные особенности хондропротекторов – время на-

ступления эффекта, обычно спустя 2-8 недель от начала лечения, и сохранение эффекта в течение 2-3 месяцев после прекращения лечения.

Для усиления эффекта назначают один препарат в нескольких формах: таблетированной, инъекционной и наружной. Обычно курс лечения с применением хондропротекторов начинают с внутримышечных инъекций, а после этого переходят к приему препарата в виде таблеток. Мази, гели и кремы с глюкозамином и хондроитином применяют одновременно с уколами или таблетками [2,4].

Хондромодуляторы имеют противопоказания к своему назначению. Это беременность, кормление грудью, индивидуальная непереносимость. С осторожностью их следует применять при заболеваниях пищеварительной системы [13].

Надо помнить, что для возникновения полноценных репараций требуется довольно продолжительный период времени (минимум до 6 месяцев), поэтому и лечение должно быть длительным. Его следует проводить комбинированно, то есть сочетать медикаментозные препараты с физиотерапией и лечебной физкультурой. Продолжительность одного курса медикаментозной терапии не должна быть меньше месяца [4, 5, 9].

Хондроксид® – представитель хондромодуляторов

Хондроксид® препарат, содержащий в качестве основного действующего вещества хондроитина сульфат [11, 13]. Согласно утвержденному на территории ряда стран, включая Россию, официальному тексту инструкции для медицинского применения, Хондроксид® относится к фармакологической группе корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани, оказывает фармакологические действия: хондропротективное, хондростимулирующее, стимулирующее регенерацию [5,11].

Фармакологическое действие и фармакокинетика

Оказывает хондростимулирующее, регенерирующее и противовоспалительное действие. Хондроксид® участвует в построении основного вещества хрящевой и костной ткани; влияет на обменные процессы в гиалиновом и волокнистом хрящах. Тормозит процессы дегенерации хрящевой и соединительной ткани; ингибирует ферменты деструкции хряща металлопротеиназы – 3, 9, 13, 14, эластазу и др., ингибирует медиаторы воспаления – ИЛ-1, ЦОГ-2, простагландин E2 (ПГЕ2), NF-κB, снижает апоптоз, концентрацию оксида азота и свободных радикалов [4]. Хондроксид® стимулирует биосинтез протеогликанов, способствует регенерации суставной сумки и хрящевых поверхностей суставов, увеличивает продукцию внутрисуставной жидкости. Потенциально может препятствовать образованию фибриновых тромбов в синовиальном и субхондральном и микроциркуляторном русле. Хондроксид® замедляет прогрессирование остеоартроза и остеохондроза, нормализует обмен веществ в гиалиновой ткани, стимулирует регенерационные процессы в суставном хряще. При применении препарата Хондроксид® уменьшается болезненность и улучшается подвижность пораженных суставов, при этом терапевтический эффект сохраняется длительное время после окончания курса терапии [11].

Хондроитина сульфат накапливается, главным образом, в хрящевой ткани суставов. Синовиальная оболочка не является препятствием для проникновения препарата в полость сустава. При однократном приеме внутрь среднетерапевтической дозы препарата Хондроксид® максимальная концентрация в плазме достигается через 3-4 ч, в синовиальной жидкости через 4-5 ч. Затем хондроитина сульфат проникает в суставной хрящ, где его C_{max} достигается через 48 ч.

Препарат выводится почками в течение 24 часов [11].

Способ применения и дозы

Внутрь, по 0,5 г (2 таблетки) 2 раза в сутки. Таблетки принимают, запивая небольшим количеством воды.

Рекомендуемая продолжительность начального курса лечения составляет 6 месяцев. Терапевтическое действие препарата сохраняется в течение 3-5 месяцев после его отмены в зависимости от локализации и стадии заболевания. При необходимости возможно проведение повторных курсов лечения, продолжительность которых определяется индивидуально [11, 13].

Показания

- Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника [11, 13]:
 - остеоартроз периферических суставов;
 - межпозвоночный остеохондроз и остеоартроз.
- Для ускорения формирования костной мозоли при переломах.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, период беременности и лактации. С осторожностью: при кровотечениях или склонности к кровотечениям [11].

Оценка частоты побочных действий: редко – от $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$.

Таким образом, применение современных хондропротективных средств целесообразно на любой стадии остеохондроза и может использоваться как в виде монотерапии, так и в дополнение к лечению НПВС. Противовоспалительный эффект хондропротекторов обуславливает возможность уменьшения дозы и времени приема НПВС и как следствие – снижения риска развития многих неблагоприятных побочных эффектов НПВС. Высокая безопасность хондропротекторов, отсутствие серьезных побочных эффектов при их длительном применении обуславливают широкое использование этих препаратов в клинической практике [4]. ■

Список литературы:

1. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия, Рига 1991. – С. 189 – 202
2. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Остеохондроз позвоночника (диагностика, лечение, профилактика) – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 3-е изд. – 272 с.
3. Жолондз М.Я. Новый взгляд на остеохондроз: причины и лечение. Питер; Санкт Петербург, 2010.
4. Журавлева Л.В., Александрова Н.К. Хондропротекторы как патогенетически обоснованная терапия остеоартроза. Харьковский национальный медицинский университет, 2010.
5. Зупанец И.А., Борткевич О.П. Современные хондропротекторы: от клинической фармакологии до практической медицины // тезисы докладов сателлитного симпозиума «Современные хондропротекторы: от клинической фармакологии к практической медицине». Киев, 26 октября 2007.
6. Карлов В.А. Неврология: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М. 2002. – С. 328-349.
7. Коробков М.Н., Субботина Н.С. Неврологические проявления остеохондроза позвоночника и методика обследования больных. Учебное пособие, Петрозаводск, Издательство ПетрГУ, 2012. – С. 44.
8. Лукачер Г.Я. Неврологические проявления остеохондроза позвоночника // М.: Медицина, 1985. – С. 204.
9. Никифоров А.С, Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология; Том 2. Учебная литература для слушателей системы последиplomного образования, М.: Медицина, 2002. – С. 297-312.
10. Попелянский А.Я. Клиническая пропедевтика мануальной медицины. М.: МЕДпресс-информ, 2003. – С. 132.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. Хондроксид® (CHONDROXIDE). – Видаль Рус, 2017. – С. 781.
12. Хабиров Ф.А. Клиническая неврология позвоночника. Казань, 2002. – С. 472.
13. Шавловская О.А. Обзор зарубежной литературы по применению хондроитина сульфата // РМЖ. 2012. №34.

Для лечения остеоартроза и остеохондроза - **Хондроксид®**



ХОНДРОКСИД® **Таблетки 250 мг №60**

- Оказывает противовоспалительное действие и уменьшает болезненность.
- Тормозит процессы разрушения хрящевой ткани.
- Способствует восстановлению хряща суставов.
- Увеличивает подвижность пораженных суставов.

Представительство ОАО «Нижегородский химико-фармацевтический завод»
в Республике Казахстан, г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55Б,
тел.: 222-21-00, 398-64-95



PK-ЛС-5-№013494 от 18.12.2013 г.
Разрешение №КЗ75V8V00000190 от 26.05.2014 г.

Состав

Одна таблетка содержит хондроитина сульфат натрия 250 мг.

Показания к применению

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника (остеоартроз, в т.ч. остеоартроз височно-нижнечелюстного сустава, спондилоартроз, остеохондроз, остеопороз).

Способ применения и дозы

Внутрь, по 0,5 г (2 таблетки) 2 раза в сутки.
Таблетки принимают, запивая небольшим количеством воды.
Рекомендуемая продолжительность начального курса составляет 6 месяцев.
Терапевтическое действие препарата сохраняется в течение 3-5 месяцев после его отмены в зависимости от локализации и стадии заболевания.

Побочные действия

Аллергические реакции; тошнота, рвота, запор, боли в эпигастрии, метеоризм, диарея.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, период лактации, склонность к кровотечениям, тромбозы, выраженные нарушения функции почек.

Особые указания

При совместном применении препарата с непрямыми антикоагулянтами, антиагрегантами, фибринолитиками требуется более частый контроль показателей свертывания крови. Не применяется при кровотечениях или склонности к ним. Не оказывает влияния на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Перед применением изучите инструкцию по медицинскому применению.

Динамика когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга



Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева, С.Н. Кайшибаев
НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», г. Алматы

Приведены данные открытого экспериментального лонгитудинального клинического исследования по оценке эффективности препарата «Милдронат® НЕО» в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца в комплексном лечении пациентов (n=30) с хронической ишемией головного мозга. Результаты исследования показали положительное влияние данного препарата на когнитивные функции в виде достоверного улучшения общего балла MoCA-теста. Применение препарата «Милдронат® НЕО» субъективно и объективно улучшает качество жизни у пациентов с хронической ишемией головного мозга.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные функции, милдронат.

G.P. Khasenova, G.S. Kaishibayeva, S.N. Kaishibayev
Scientific Practical Center «Institute of Neurology named Smagul Kaishibayev», Almaty

Dynamics of cognitive disturbances in patients with chronic cerebral ischemia

The data of the open experimental longitudinal of the effectiveness «Mildronate® NEO» in a dosage of 500 mg twice a day for 1 month in the complex treatment of patients (n=30) with chronic cerebral ischemia are presented.

The results of the study showed a positive effect of on cognitive functions, a significant improvement in the total score of the MoCA test, which can be used as a screening of cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia. The use of the drug «Mildronate® NEO» subjectively and objectively improves the quality of life in patients with chronic cerebral ischemia.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cognitive functions, mildronate.

Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева, С.Н. Кайшибаев
Ғылыми-практикалық орталығы «Смағұл Қайшыбаев атындағы Неврология Институты», Алматы қ.

Мидың созылмалы ишемиясы бар емделушілердің когнитивті функцияларының динамикасы

Мидың созылмалы ишемиясы бар емделушілерге (n=30) кешенді емдеуінде 1 ай ішінде күніне 2 рет 500 мг мөлшерлеуде «Милдронат® НЕО» препаратының тиімділігін бағалауы бойынша ашық эксперименталды лонгитудиналды клиникалық зерттеудің нәтижесі көрсетілді. Зерттеудің нәтижелері жоғарыда аталған препараттың когнитивті функцияларға оң әсерін және MoCA-тесттің жалпы баллдың айқын жақсаруын көрсетті, яғни мидың созылмалы ишемиясы бар емделушілерде когнитивті жетіспеушіліктің шырқалуын алдын-алу және емдеу мүмкіндіктері үшін когнитивті бұзушылықтарға скрининг ретінде пайдалануға болады.

«Милдронат® НЕО» препаратын қолдану мидың созылмалы ишемиясы бар емделушілердің өмір сүру сапасын субъективті және объективті түрде жақсартады.

Негізгі сөздер: мидың созылмалы ишемиясы, когнитивті функциялар, милдронат.

Одним из наиболее ранних и дезадаптирующих осложнений цереброваскулярных заболеваний, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний является нарушение высших психических функций, со-

провождающихся когнитивными расстройствами: памяти, внимания, восприятия, праксиса, гнозиса, речи, интеллекта, управляющих и исполнительных функций. Из-за особенностей церебрального кровообращения в первую очередь

повреждается подкорковое белое вещество, формирующее феномен разобщения корково-корковых и корково-подкорковых структур. Клиническим проявлением феномена разобщения является нарушение познавательной деятель-



ности, формирования эмоций, поддержания равновесия [1–5].

Когнитивные расстройства, особенно выраженные, могут приводить к значительным ограничениям в профессиональной деятельности, повседневной социально-бытовой активности, самообслуживании пациентов, резко снижая качество жизни не только самих пациентов, но и их ближайшего окружения. Пациенты с когнитивной недостаточностью не способны в полной мере выполнять рекомендации врача по лечению основного сосудистого заболевания, приведшего к поражению головного мозга.

Выявление и клинический анализ особенностей когнитивных нарушений необходимы для правильной синдромальной и топической диагностики при сосудистых заболеваниях головного мозга, корректной оценки тяжести неврологической симптоматики, с последующим применением адекватных лечебных и реабилитационных мероприятий [6].

Одним из важных компонентов эффективной коррекции последствий ишемических нарушений является комплексная нейротропная терапия. Для коррекции последствий как острой, так и хронической ишемии мозга необходимо эффективно воздействовать одновременно в нескольких направлениях, нормализуя метаболические изменения, устраняя цитокиновый дисбаланс, транскрипционные нарушения, снижая выраженность оксидативного стресса и эксайтотоксичности. Всем этим требованиям отвечает препарат «Милдронат», являющийся блокатором бета-окисления (окисления ЖК), обладающий многокомпонентным действием, стабилизирующим энергетический гомеостаз. Вторичный эффект препарата «Милдронат» состоит в снижении уровня транспорта свободных жирных кислот и образования в митохондриях ацилкоэнзима А, что предотвращает неблагоприятное воздействие на клетки.

За счет комплексного механизма действия в условиях ишемии и гипоксии препарат «Милдронат» восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения; оказывает также тонизирующее влияние. Одновременно он активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. Основным отличием препарата «Милдронат» от других лекарственных средств, применяемых для коррекции метаболизма, является наличие дополнительных лечебных эффектов, которые открывают широкие возможности для применения препарата. Конкурируя за рецепторы гамма-бутиробетаингидроксилазы, препарат «Милдронат» на 40% снижает концентрацию карнитина, а уровень гамма-бутиробетаина (ГББ) при этом возрастает в десятки раз. В результате из-за сходства геометрии ГББ и ацетилхолина происходит активизация эндотелиальных ацетилхолиновых рецепторов, что в итоге приводит к индукции синтеза окиси азота (NO).

В раннем восстановительном периоде ишемического инсульта парентеральный прием препарата «Милдронат» способствует повышению общей активности и внимания. У больных увеличивается темп выполнения заданий, переключаемость, улучшается память. Проведенные нейропсихологические исследования дают основание предполагать, что терапия препаратом «Милдронат» оказывает определенное положительное влияние на психические процессы у больных дисциркуляторной энцефалопатией [7, 8].

Новая молекула препарата «Милдронат» НЕО содержит дополнительно в своем составе маннит (Е 421), что позволило расширить показания к применению [9–11].

В связи с этим нами проведено открытое экспериментальное лонгитудинальное клиническое исследование по оценке эффективности препарата «Милдронат» НЕО в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией головного мозга.

В исследование были включены пациенты с хронической ишемией головного мозга обоего пола в возрасте от 40 до 65 лет. В качестве конечных точек использовали: клинико-неврологический статус пациентов, Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест), визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки выраженности субъективных проявлений хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) (общая астения, головокружение, эмоциональная лабильность/снижение настроения, тревожность) (на двух визитах), шкалу оценки общего клинического впечатления (после завершения терапии).

Для подтверждения диагноза всем пациентам до лечения проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головного мозга. МРТ проведено у 11 (36,7%±14,5) пациентов; КТ – у 19 (63,3%±11,05) пациентов (табл. 1).

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов с хронической ишемией головного мозга, среди которых были 11 (36,7%±14,5) пациентов с церебральным атеро-

Таблица 1. Количество МРТ и КТ головного мозга у пациентов с хронической ишемией головного мозга (P±m%)

	МРТ	КТ	Всего
Количество пациентов	11 (36,7%±14,5)	19 (63,3%±11,05)	30 (100%)

Таблица 2. Распределение пациентов с хронической ишемией головного мозга по возрасту и полу (P±m%)

	40–50 лет	51–60 лет	61–65 лет	Всего
Женщины	7 (23,4%±15,8)	6 (20%±16,3)	4 (13,3%±16,9)	17 (56,7%±12,0)
Мужчины	6 (20%±16,3)	4 (13,3%±16,9)	3 (10%±17,3)	13 (43,3%±13,7)
Всего	13 (43,4%±13,7)	10 (33,3%±14,9)	7 (23,3%±15,8)	30 (100%)

склерозом (I67.2), 9 (30%±15,3) пациентов с гипертензивной энцефалопатией (I67.4), 10 (33,3%±14,9) пациентов с цереброваскулярной болезнью неуточненной (I67.9). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 2.

Все пациенты получали препарат «Милдронат® НЕО» 500 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 1 месяца, кинезитерапию, 10 сеансов массажа волосистой части головы.

Всем пациентам с хронической ишемией головного мозга на 1 визите до начала лечения проводилась оценка клиничко-неврологического статуса (табл. 3).

Распределение клиничко-неврологических симптомов и синдромов до начала лечения было проведено следующим образом: снижение памяти, эмоциональные расстройства, лабильность эмоций отмечались у всех 30 (100%) пациентов; 26 (86,7%±6,7) пациентов отмечали снижение работоспособности и общую астению; у 23 (76,7%±8,8) пациентов был цефалгический синдром и тревожность; 22 (73,3%±9,4) пациента отмечали церебрастенический синдром и снижение настроения; у 17 (56,7%±12,0) пациентов было головокружение и нарушение равновесия; и лишь у 10 (33,3%±14,9) пациентов выявлены глазодвигательные расстройства.

Для выявления легких, умеренных или тяжелых когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга до начала и после завершения курса лечения применялась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) (согласно инструкции по применению и оценке), которая позволила оценить различные когнитивные

Таблица 3. Клиничко-неврологическая характеристика у пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения (P±m%)

№ п/п	Симптом, синдром	До лечения
1	Цефалгический синдром	23 (76,7%±8,8)
2	Головокружение	17 (56,7%±12,0)
3	Глазодвигательные расстройства	10 (33,3%±14,9)
4	Нарушение равновесия	17 (56,7%±12,0)
5	Церебрастенический синдром	22 (73,3%±9,4)
6	Общая астения	26 (86,7%±6,7)
7	Снижение работоспособности	26 (86,7%±6,7)
8	Снижение памяти	30 (100%)
9	Эмоциональные расстройства	30 (100%)
10	Лабильность эмоций	30 (100%)
11	Тревожность	23 (76,7%±8,8)
12	Снижение настроения	22 (73,3%±9,4)



Рисунок 1. Кривая когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения

сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию.

Результаты оценки были низкими по пунктам, которые требуют повышенного внимания и исполнительных функций, включая тест на построение маршрута, рисование куба и скорость распознавания букв. Также недостаточно хорошо все выполняли тест на

беглость речи, особенно пациенты с гипертензивной энцефалопатией (n=10), возможно в связи с тем, что хроническая ишемия головного мозга осложняется коморбидностью артериальной гипертензии, при которой поражаются в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества, что и способствует нарушению памяти, однако дефицит выявляется только в тех случаях, когда задание на

Таблица 4. Регресс клинико-неврологической симптоматики у пациентов с хронической ишемией головного мозга после лечения ($P \pm m\%$)

№ п/п	Симптом, синдром	После лечения	Регресс
1	Цефалгический синдром	3 (10%±17,3)	-20 (66,7%±10,5)
2	Головокружение	2 (6,7%±17,6)	-15 (50%±12,9)
3	Глазодвигательные расстройства	1 (3,3%±17,8)	-9 (30%±15,2)
4	Нарушение равновесия	3 (10%±17,3)	-14 (46,7%±13,3)
5	Церебрастенический синдром	4 (13,3%±16,9)	-18 (60%±11,5)
6	Общая астения	4 (1,3%±16,9)	-22 (73,3%±9,4)
7	Снижение работоспособности	3 (10%±17,3)	-23 (76,7%±8,8)
8	Снижение памяти	12 (40%±14,1)	-18 (60%±11,5)
9	Эмоциональные расстройства	9 (30%±15,2)	-21 (70%±10)
10	Лабильность эмоций	9 (30%±15,2)	-21 (70%±10)
11	Тревожность	8 (26,7%±15,6)	-15 (50%±12,9)
12	Снижение настроения	6 (20%±16,3)	-16 (53,3%±12,5)

вспоминание достаточно сложное. Ориентация в пространстве и времени была хорошей ($n=12$) и сниженной ($n=18$).

В результате тестирования по шкале MoCA пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения сумма баллов составила 21,4, что соответствовало умеренным когнитивным нарушениям. По результатам MoCA-теста нарушения беглости речи и абстракция страдали более выражено (0,4 и 0,3 соответственно), краткосрочная память и отсроченное воспроизведение были снижены практически у половины пациентов ($n=15$). В итоге сумма баллов составила 1,85.

Кривая когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения представлена следующим образом: по вертикали – сумма баллов, по горизонтали цифры от 1 до 10 соответствуют исследованным когнитивным функциям по шкале MoCA: соединение цифр и букв, зрительно-пространственные навыки (куб и часы), называние, внимание (повторение цифр), концентрация внимания, серийный счет (100-7), повторение фразы, отсроченное воспроизведение (I), ориентация (рис. 1).

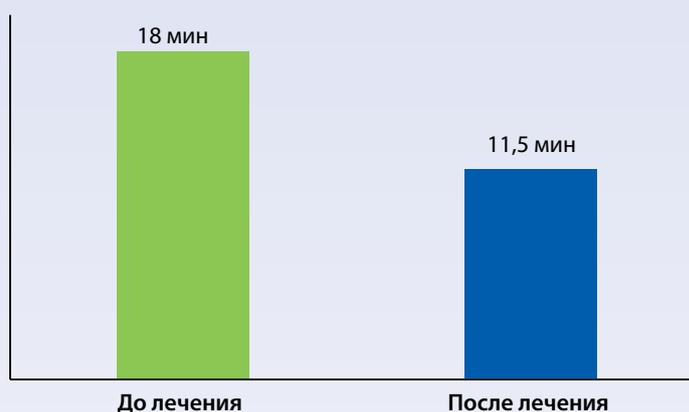


Рисунок 2. Время выполнения MoCA-теста у пациентов с хронической ишемией головного мозга до и после лечения



Рисунок 3. Динамика баллов по шкале MoCA у пациентов с хронической ишемией головного мозга в результате лечения

В результате лечения у всех пациентов (n=30) с хронической ишемией головного мозга на фоне приема препарата «Милдронат® НЕО» 500 мг два раза в сутки в течение 1 месяца мы отчетливо увидели положительную динамику неврологической симптоматики (табл. 4).

Анализируя результаты по шкале МоСА, таблица 4, существенное влияние терапии с Милдронатом наблюдалось по следующим показателям: улучшение работоспособности, снижение астении и головокружения, стабилизация эмоционального состояния, снижение цефалгического синдрома, меньшее влияние на улучшение памяти, снижение тревожности.

До начала лечения время прохождения МоСА-теста составило в среднем 18 минут, после завершения лечения – 11,5 минут, что свидетельствует об увеличении скорости и снижении инертности мыслительных процессов в 1,6 раза (рис. 2).

В результате лечения у пациентов с хронической ишемией головного мозга беглость речи, абстракция, краткосрочная память и отсроченное воспроизведение улучшились и сумма баллов составила 3,15 (до лечения – 1,85).

Сумма баллов по шкале МоСА у пациентов с хронической ишемией головного мозга в результате лечения увеличилась до 25, что указывает на улучшение когнитивных функций на 14,4% и соответствию баллов легким когнитивным нарушениям (рис. 3).

На рисунке 3 кривая когнитивных функций после лечения у пациентов с хронической ишемией головного мозга повысилась, что наглядно указывает на улучшение когнитивных функций в результате применения препарата «Милдронат® НЕО» в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

Полученные результаты до и после лечения у пациентов с хронической ишемией головного мозга показывают, что применение шкалы МоСА целесообразно, т.к.

Таблица 5. Оценка выраженности субъективных проявлений хронической ишемии головного мозга по шкале ВАШ (M±δ)

	До лечения	После лечения
Пациенты (n=30)	85,2±6,14 мм	54,9±6,82 мм

Таблица 6. Шкала общего клинического впечатления у пациентов с хронической ишемией головного мозга после лечения

Эффективность лечения	Количество пациентов
Значительный	16 (53,3%±12,5)
Умеренный	12 (40%±14,1)
Незначительный	2 (6,7%±17,6)
Без эффекта	-
Всего	30 (100%)

она чувствительна и специфична. Поэтому этот тест можно использовать в качестве скрининга когнитивных нарушений для возможности раннего влияния на имеющиеся нарушения когнитивных функций.

Для оценки выраженности субъективных проявлений ХИГМ (общая астения, головокружение, эмоциональная лабильность/снижение настроения, тревожность) до лечения пациентами самостоятельно заполнялись карты визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в мм (табл. 5).

В результате лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга выраженность субъективных проявлений хронической ишемии головного мозга по шкале ВАШ уменьшилась с 85,2±6,14 мм до 54,9±6,82 мм, что указывает на эффективность препарата «Милдронат® НЕО» при сосудистой ишемии головного мозга.

По завершении лечения пациенты с хронической ишемией головного мозга заполняли шкалу оценки общего клинического впечатления. Результаты лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга препаратом «Милдронат® НЕО» в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца отражены в таблице 6.

По результатам лечения 16 (53,3%±12,5) пациентов отмечали значительное улучшение самочувствия, 12 (40%±14,1) паци-

ентов – умеренное, 2 (6,7%±17,6) пациента субъективно отметили отсутствие эффекта от лечения, несмотря на то что когнитивные функции данных пациентов по шкале МоСА имели положительную динамику.

Выводы

Результаты проведенного нами открытого экспериментального лонгитудинального клинического исследования по оценке эффективности препарата «Милдронат® НЕО» у пациентов с хронической ишемией головного мозга показали:

1. Положительное влияние применения данного препарата на когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные и нейродинамические функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию, что подтверждает достоверное улучшение общего балла МоСА-теста на фоне лечения.
2. Использованная в нашем исследовании Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест) чувствительна и специфична к ранним формам когнитивной дисфункции. Поэтому этот тест можно использовать в качестве скрининга когни-

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний



Стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы;



Острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;



Пониженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;



В период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Молекулярная защита сердца, мозга и сосудов!



Торговое название: МИЛДРОНАТ®. **Международное непатентованное название:** Мельдоний. **Лекарственная форма:** Раствор для инъекций 0,5г/5 мл, капсулы 500 мг. **Способ применения и дозы.** Раствор для инъекций 0,5г/5 мл, 5 мл: в составе комплексной терапии по 500 мг–1000 мг в день внутривенно (5–10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл), принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг. **Капсулы.** Внутрь. В связи с возможным стимулирующим эффектом лекарство рекомендуют применять в первой половине дня. В составе комплексной терапии по 0,5–1,0 г в день, применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. **Побочные действия.** Часто: аллергические реакции, головные боли, диспептические явления. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата; повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях); тяжелая печеночная и почечная недостаточность, ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности применения; беременность и лактация; детский и подростковый возраст до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия.** Усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов. Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с лекарственными средствами, обладающими таким же эффектом. **Особые указания:** следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами **Условия отпуска из аптек: по рецепту.** Перед назначением и применением лекарственного средства следует внимательно прочитать инструкцию. Регистрационное удостоверение: РК-ЛС-5№003009 от 17.03.2016, без ограничения срока действия; РК-ЛС-5№013434 от 30.09.2013, до 30.09.2018.

Grindex



Представительство АО «Гриндекс»
050010, г. Алматы, пр-т Достык, угол ул. Богенбай батыра,
д. 34а/87а, офис №1.
т./ф. 291-88-77, 291-13-84,
эл. почта: grindex.asia.kz@mail.ru



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

тивных нарушений для возможности раннего влияния на имеющиеся нарушения когнитивных функций.

3. Жалобы на головные боли, головокружение, глазодвигательные расстройства, нарушение равновесия, ослабление памяти, снижение умственной работоспособности и интереса к окружающему, быструю утомляемость и другие жалобы преимущественно нейродинамической или дисрегуляторной природы в резуль-

тате применения препарата «Милдронат® НЕО» значительно регрессировали, что указывает на эффективность данного препарата.

4. В результате лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга выраженность субъективных проявлений хронической ишемии головного мозга по шкале ВАШ снизилась, что указывает на эффективность препарата «Милдронат® НЕО» при сосудистой ишемии головного мозга.

5. Положительное влияние препарата «Милдронат® НЕО» на когнитивные функции делает его назначение перспективным для лечения и профилактики прогрессирования когнитивного дефицита у пациентов с хронической ишемией головного мозга.

6. Применение препарата «Милдронат® НЕО» субъективно и объективно улучшает качество жизни у пациентов с хронической ишемией головного мозга. ■

Список литературы

1. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Сосудистая мозговая недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста (клинико-компьютерно-томографическое исследование) // Журн. невропатол. и психиатрии. – 1993. – Т. 93. – №2. – С. 10–13.
2. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции / В сб.: «Достижения в нейрогерiatrics». Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. – М.: ММА, 1995. – Ч. 2. – С. 189–232.
3. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2002. – 85 с.
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. / В кн.: «Болезни нервной системы». Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М., 2003. – С. 231–302.
5. Chui H. Ischemic vascular dementia / In: «Dementia update. Education program syllabus». American Academy of Neurology. – San-Diego, 2000. – P. 130–146.
6. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврол. журн. – 2007. – Т. 12. – №5. – С. 45–50.
7. Афанасьев В.В., Свиридова Н.К. Милдронат® – лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии // Международный неврологический журнал, Киев. – №5 (67). – 2014. – С. 133–138.
8. Хасенова Г.П., Кайшибаев Н.С., Кайшибаева Г.С. и др. Эффективность применения препарата Милдронат у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза // Журнал «Медицина». – №5/119. – Алматы, 2012. – С. 13–18.
9. Воронков Л.Г., Бесага Е.Н. Цитопротекция скелетных мышц как перспективное направление в лечении пациентов с болезнью периферических артерий // Медична газета «Здоров'я України», Киев. – №17 (270). – 2011. – С. 32–34.
10. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии Милдронатом // Российский кардиологический журнал. – №1 (87). – 2011. – С. 49–55.
11. Неомилдронат таблетки 500 мг. Экспертные заключения. – Рига, 2011. – 123 с.

Патогенез когнитивных нарушений: психологический анализ специфики проявления когнитивной дисфункции у разных групп неврологических больных



М.М. Щербакова – врач-логопед отделения неврологии
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Многие неврологические синдромы способствуют развитию когнитивных нарушений. Возникает вопрос: влияет ли этиология заболевания на симптоматику когнитивных нарушений? В результате анализа литературных данных и собственного клинического наблюдения мы выявили, что не существует однозначной взаимосвязи клинической картины когнитивных нарушений и этиологии заболевания. Исходя из полученных данных, можно предположить, что причины диагностических сложностей при определении качества когнитивных нарушений заключаются в следующем: 1) невозможность определения четкой границы понятия «норма»; 2) индивидуальные многофакторные различия реципиентов (преморбидный уровень, возраст, пол, национально-этнические особенности, принадлежность к разным социальным группам, темперамент и т.п.). Следовательно, из-за системности и комплексности строения высших психических функций, а также сложности механизмов их регулирования можно говорить о так называемой «множественной вариативности проявления когнитивных дисфункций».

Ключевые слова: когнитивные функции, когнитивные нарушения, сосудистые когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, дисциркуляторная энцефалопатия.

М.М. Scherbakova

Pathogenesis disorders of cognitive: psychological analysis of the specific manifestation of cognitive dysfunction in different groups of neurological patients

M.F. Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Many neurological syndromes contribute to the development of cognitive impairment. The question arises: does the etiology of the disease affect the symptoms of cognitive impairment? As a result of the analysis of literature data and our own clinical observation, we found that there is no unique relationship between the clinical picture of cognitive impairment and the etiology of the disease. Based on the obtained data, it can be assumed that the causes of diagnostic difficulties in determining the quality of cognitive impairment are the following: 1) the impossibility of defining a clear boundary for the concept of «norm»; 2) individual multi-factor differences in recipients (premorbid level, age, gender, ethnic and ethnic characteristics, belonging to different social groups, temperament, etc.). Consequently, because of the systemic and complex structure of higher mental functions, as well as the complexity of their regulatory mechanisms, one can speak of the so-called «multiple variability in the manifestation of cognitive dysfunction».

Keywords: cognitive functions, cognitive impairment, vascular cognitive disorders, Alzheimer's disease, epilepsy, dyscirculatory encephalopathy.

Понятие «когнитивные функции» подразумевает под собой наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляются процесс рационального познания мира и коммуникация (Н.В. Вахнина, 2015, В.В. Захаров, 2005). Нормальное старение характеризуется изменениями функции внимания, памяти и других психических функций, однако данные процессы остаются стабильными и их нарушения прогрессируют крайне медленно. Критерии психического здоровья основываются на понятиях «адаптация», «социализация» и «индивидуализация». Под когнитивными нарушениями понимается субъективно и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций, учитывающее исходный индивидуальный и/или средний возрастной и образовательный уровень, развившееся вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функций различной этиологии, влияющее на эффективность профессиональной, социальной, бытовой деятельности и обучения (Н.Н. Яхно, 2006). О когнитивных расстройствах можно говорить только в тех случаях, когда какое-

либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем (М.В. Путилина, 2011).

Распространенность когнитивных нарушений очень высока. Так, частота глобальных когнитивных постинсультных нарушений, по некоторым данным (М. Patel и соавт., 2002, N. Simmons-Mackie и соавт., 2009), колеблется от 12 до 57%. В международной практике на 2017 г. считается, что в зависимости от используемых критериев оценки частота когнитивного дефицита в первые 3 мес. после инсульта варьирует в диапазоне от 17 до 76%. Даже у пациентов моложе 65 лет, перенесших первичный инсульт без выраженных неврологических расстройств, через 6 мес. в 32% случаев отмечаются нарушения в когнитивной сфере (М. Brainin, 2017).

Патогенез когнитивных нарушений определяется двумя основными механизмами: 1) острыми нарушениями мозгового кровообращения с клиникой инсультов или по типу «немых» инфарктов; 2) хронической недостаточностью мозгового кровообращения, которая приводит к развитию диффузного поражения белого вещества – лейкоареоза (Н.В. Вахнина, 2015). Таким образом, причиной снижения когнитивных способностей является поражение головного мозга сосудистого, нейродегенеративного или смешанного генеза (С. Cordonnier и соавт., 2010).

Подробнее рассмотрим специфику когнитивных нарушений различной этиологии.

Когнитивные нарушения сосудистой этиологии

В 1994 г. В. Хачинский предложил использовать термин «сосудистые когнитивные расстройства» (англ. vascular cognitive impairment) для обозначения нарушений высших мозговых функций вследствие цереброваскулярной патологии (Н.В. Вахнина, 2014).

Сосудистые когнитивные нарушения могут быть результатом как острых нарушений мозгового кровообращения, так и хронических

процессов, приводящих к очаговому и/или диффузному поражению головного мозга, и к нарушению связей коры головного мозга с подкорковыми структурами. Основными видами поражения головного мозга, которые приводят к когнитивным нарушениям, являются инсульт, хронические формы недостаточности кровоснабжения головного мозга и их сочетание, иногда в комбинации с сопутствующим нейродегенеративным процессом (Н.В. Вахнина, 2014).

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения связана с нарушением мозгового кровообращения в подкорковых узлах серого вещества (таламусе, полосатом теле и др.), так как данные структуры находятся в тесной функциональной связи с лобными долями головного мозга. Поэтому сосудистое поражение подкорковых узлов серого вещества закономерно вызывает вторичную дисфункцию передних отделов головного мозга. Таким образом, результатом как острых нарушений, так и хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга является дисфункция передних отделов головного мозга (Н.В. Вахнина, 2015). В восстановительном периоде ишемического инсульта когнитивная траектория определяется профилем нейровоспаления в сочетании с микроструктурной целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также выраженностью атеросклероза сонной артерии на стороне очага, уровнем липопротеидов высокой плотности и дилатацией желудочков в остром периоде заболевания (А.А. Кулеш и др., 2017). Наряду с обозначенными причинами сосудистые когнитивные расстройства обусловлены дисциркуляторной энцефалопатией. Они являются основным клиническим проявлением данного заболевания. Даже единичный лакунарный инфаркт может сыграть роль триггера, который переводит асимптомный дегенеративный процесс в симптомный (Э.А. Мхитарян, И.С. Преображенская, 2006).

Клиническая картина сосудистых когнитивных нарушений характеризуется преобладанием в нейропсихологическом статусе нарушения управляющих лобных функций (планирование, контроль, внимание) в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой. В целом когнитивное снижение является следствием поражения так называемых стратегических зон мозга, важных для когнитивных функций. К таким зонам относят таламус, гиппокамп, базальные ганглии, ствол и лобные доли головного мозга (Н.В. Вахнина, 2014).

Сосудистые когнитивные нарушения могут различаться по скорости появления патологических симптомов и особенностям клинической картины. Так, если когнитивное снижение у пациента является следствием мультиинфарктного поражения головного мозга, то наиболее вероятным вариантом течения заболевания будет постепенное или ступенчатое нарастание выраженности симптомов. У таких больных, помимо когнитивных нарушений, часто выявляются центральные парезы конечностей или рефлекторные изменения (оживление глубоких рефлексов, положительные рефлексы Бабинского, Россоломо). Атактические расстройства могут носить сенситивный, мозжечковый и вестибулярный характер, часто встречается апраксия ходьбы вследствие дисфункции лобных долей и разрыва корково-подкорковых связей. Псевдобульбарный синдром проявляется рефлексами орального автоматизма, оживлением нижнечелюстного рефлекса, эпизодами насильственного плача или смеха, замедленностью психических процессов. Очень часто сосудистые когнитивные нарушения развиваются вследствие поражения мелких артерий у пациентов с артериальной гипертензией, наследственными церебральными артериопатиями. В этом случае заболевание характеризуется неуклонным прогрессирующим нарушением регуляции и скорости психических



процессов – снижение беглости мышления и речи, инертность, импульсивность, сложность усвоения новой программы действия. Рано развиваются и обычно выражены нарушения поведения; в неврологическом статусе также можно отметить признаки поражения лобно-подкорковых связей – апраксию ходьбы, падения, нарушения речи по типу динамической афазии, нарушение тазовых функций, псевдобульбарный синдром, хватательные рефлексы (Н.В. Вахнина, 2014).

Диагноз сосудистых когнитивных нарушений основывается на клинических, неврологических и нейропсихологических данных, результатах магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга. Для установления сосудистого характера когнитивных нарушений большую роль играют анамнез, наличие факторов риска цереброваскулярной патологии, характер течения заболевания, временная связь когнитивных нарушений и сосудистой патологии головного мозга (Н.В. Вахнина, 2014).

Клиническое течение сосудистых когнитивных нарушений вариабельно и может характеризоваться как продолжительными периодами прогрессирования когнитивного дефицита, так и длительными периодами стабилизации и даже обратного развития когнитивных нарушений, что зачастую ошибочно расценивается как положительный эффект от стандартной «сосудистой» терапии. Нередко при диагностике когнитивных расстройств возникают трудности, связанные с нарушением сознания пациента в остром периоде инсульта, выраженными речевыми расстройствами, тяжелым двигательным и сенсорным дефектом, развитием постинсультной депрессии (М.В. Путилина, 2011).

Когнитивные нарушения у больных с эпилепсией

Ведущими среди симптомов нарушений высших психических функций при эпилепсии являются расстройства кратковременной памяти – «ба-

зисной функции мозга», которая реализуется сложными структурно-функциональными системами, имеющими иерархическую вертикальную корково-подкорковую организацию и специфику, обусловленную функциональной асимметрией полушарий (Л.И. Васерман, 1995).

Механизмы модально-специфических расстройств памяти у больных с парциальными припадками связаны в большей степени с латерализованной патологией медиобазальных структур височных долей и гиппокампомамилло-таламической системы. Наиболее грубые мнестические дефекты обнаруживаются при двусторонних височных поражениях. Это обусловлено тем, что височно-медиобазальные структуры являются жесткими звеньями в реализации мнестических функций, обеспечивающими устойчивость патологических состояний (Л.И. Васерман, 1995).

Модально-неспецифические нарушения памяти, характерные для больных с первично-генерализованными (судорожными и бессудорожными) припадками, обусловлены дисфункцией неспецифических активирующих образований мезодиэнцефального уровня, в частности релейных ядер таламуса, субталамических структур и ретикулярной формации ствола мозга (Л.И. Васерман, 1995).

Когнитивные нарушения у больных с атеросклеротическими поражениями

Характеристика синдрома у больных с сочетанными окклюзирующими поражениями магистральных артерий головы описана за счет анализа результатов клинико-неврологического и нейропсихологического обследования больных с сочетанными поражениями магистральных артерий головы атеросклеротического генеза, а именно: брахиоцефального ствола, общих сонных, внутренних сонных и позвоночных артерий экстракраниального уровня (С.Б. Буклина, 1995).

Нейропсихологический синдром при данной сосудистой патологии представляет собой сочетание дисфункции разных областей полушарий головного мозга, чаще заднелобной, теменной и височной в разной степени выраженности и значительно реже и мягче – теменно-затылочных отделов мозга. Синдромы, выявляемые у больных, имеют черты поражения обоих полушарий головного мозга. При этом чаще всего отмечается дисфункция передних отделов полушарий головного мозга, т.е. как бы «очерчивается» бассейн внутренних сонных артерий, даже если у больного выявляется картина вертебробазилярной недостаточности. В этом случае в нейропсихологический синдром включается негрубая дисфункция теменно-затылочных областей головного мозга. Наиболее частыми дефектами выступают расстройства динамического праксиса и реципрокной координации, нарушения памяти, затруднения осмысления сюжетных картинок, выделения переносного смысла слова. Кроме того, часто отмечаются проявления инертности при выполнении проб (С.Б. Буклина, 1995).

Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой и сотрясением головного мозга

Нейропсихологические синдромы, возникающие при сотрясении мозга, имеют сложную структуру в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс не только стволовых (энергетических), но и корковых (регуляторных) неспецифических систем, а также в зависимости от изменения их функций на различных этапах посттравматического периода (Н.Н. Привалова, 1995).

У всех больных с сотрясением мозга в двигательной сфере выявляются нарушения текущего контроля над выполнением программ, что приводит к возрастанию количества раздражительных и импульсивных ответов при выполнении

конфликтных условных реакций. Нарушения текущего контроля в ходе выполнения мнестической деятельности выражаются в нарушении избирательности при воспроизведении вербальных рядов. Нарушения процесса распределения контроля при воспроизведении слов приводят к возрастанию числа повторных воспроизведений. Отмечается также тормозность следов памяти в условиях гомогенной интерференции. Снижается способность к опосредованию: больные могут обозначить символами значительно меньше слов, чем здоровые испытуемые. В интеллектуальной сфере снижается скорость выполнения сложных программ: серийных счетных операций, заданий на активный подбор аналогий, уменьшается продуктивность вербальной ассоциативной деятельности. Кроме всего прочего, определяются нарушения контроля типа нестойкости внимания и снижение избирательности интеллектуальных процессов. В то же время у всех больных с сотрясениями мозга ряд психических функций оказывается сохранным, отсутствуют первичные нарушения памяти. Скорость выполнения простых мыслительных заданий, названия дней недели в прямом и обратном порядке, выполнения корректурной пробы в привычном темпе также совпадает с аналогичными показателями здоровых лиц (Н.Н. Привалова, 1995).

У больных с клиническими признаками легкого травматического поражения ствола мозга динамические нарушения высших психических функций выражены негрубо, отсутствуют нарушения формирования двигательного стереотипа, нарушения внимания, астенические явления. Компенсация динамических нарушений происходит за счет активации процессов произвольной регуляции психической деятельности. Смысловая организация материала, опосредование улучшают результаты мнестической деятельности. Способность подчинять интеллектуальную деятельность заданной

программе, а также способность к увеличению продуктивности работы при усилении произвольной активации не нарушены, что говорит о сохранности процессов произвольной регуляции как содержательных, так и динамических аспектов интеллектуальной деятельности. Однако определяются снижение объема вербальной памяти, нарушения избирательности мнестических процессов, снижение скорости мыслительной деятельности и продуктивности выполнения некоторых мыслительных заданий. Нарушения контроля операциональной стороны интеллектуальной деятельности связаны с нарушением распределения внимания (Н.Н. Привалова, 1995).

Компенсация этих нарушений происходит за счет активации процессов произвольной регуляции психической деятельности.

У больных с выраженными стойкими неврологическими симптомами (гипертензионным синдромом, вегетосудистыми нарушениями, стойким неврологическим симптомокомплексом) определялись преимущественное нарушение верхнестволовых структур и признаки вовлечения лимбико-диэнцефальных структур, заинтересованности передних медиобазальных отделов мозга. В данном случае отмечаются выраженные нарушения энергетического обеспечения высших психических функций и нарушения их регуляции. Так, в двигательной сфере помимо некорректируемых импульсивных реакций определяются проявления инертности, которые распространяются на регуляторные речевые процессы. Отмечаются нарушения динамики внимания, снижение способности к произвольной регуляции запоминания и воспроизведения. Модально-неспецифические мнестические нарушения включают слабость следов зрительной и вербальной памяти и повышенную тормозность. В целом нарушения мыслительной деятельности проявляются в выраженном увеличе-

нии времени выполнения сложных программ. Нарушения контроля выражаются в значительном увеличении количества ошибок. Помимо этих нарушений, связанных с недостаточностью контроля качества различных операций внутри программы, отмечаются и недостаточность контроля правильного выполнения самих интеллектуальных программ. Определяется выраженная тормозность следов памяти в условиях гомогенной интерференции. Нарушения интеллектуальной деятельности проявляются в значительном снижении скорости выполнения сложных заданий: подбора аналогий, серийных счетных операций, названия дней недели в обратном порядке, уменьшении количества слов, называемых при ассоциировании (Н.Н. Привалова, 1995).

Регуляторные нарушения всех высших психических функций свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс высших, медиобазальных отделов неспецифической системы, связанных с префронтальными отделами, по преимуществу слева, что ограничивает возможности компенсации динамических расстройств, так как нарушаются активные тормозные процессы и процессы избирательной активности.

Таким образом, у всех больных с сотрясением головного мозга обнаруживаются нарушения динамических характеристик высших психических функций: импульсивность при выполнении двигательных и интеллектуальных программ, нестойкость внимания и нарушения текущего контроля, нарушения скорости выполнения сложных интеллектуальных программ (из-за снижения способности к распределению контроля), снижение уровня избирательности вербальной памяти и повышенная тормозность следов в условиях гомогенной интерференции. Регуляторные нарушения проявляются в неустойчивости контроля при выполнении различных заданий, т.е. выявляются нарушения функции энергетического блока



мозга по типу нестойкого избыточного возбуждения. При этом у больных с признаками легкого травматического поражения ствола такое возбуждение корректируется за счет сохранности функций регуляторного блока мозга, главным образом левополушарных корковых структур и их связей с активирующей системой ствола мозга, имеющих преимущественное отношение к процессам произвольной регуляции. У больных с более выраженной и стойкой клинической симптоматикой помимо более выраженных расстройств энергетического обеспечения высших психических функций выявляются регуляторные нарушения, которые связаны с вовлечением в патологический процесс медиобазальных лобных долей, что ограничивает возможности компенсации (Н.Н. Привалова, 1995).

Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии

Дисциркуляторная энцефалопатия как форма сосудистой мозговой недостаточности возникает в результате поражения сосудов головного мозга атеросклеротическим процессом. Это приводит к диспропорции между потребностями и возможностями обеспечения ткани мозга полноценным кровоснабжением. Результаты нейропсихологического исследования выявили у данной группы больных дефицитарность зрительно-конструктивной деятельности и зрительно-пространственного гнозиса. Они были обусловлены нарушением пространственного анализа и синтеза. Кроме того, группа симптомов указывала на нарушения динамической организации функций: недостаточность динамической организации движений и действий (брадикинезия), инертность в интеллектуальных процессах. И, наконец, дис- и гипомнестические нарушения, чаще всего в виде снижения объема памяти и повышенной тормозности следов, составляют третью группу нарушений высших психических

функций. Хотя все перечисленные синдромы и симптомы указывают на диффузность (или многоочаговость) поражения вещества мозга, можно отметить, что более рельефно «звучат» зоны коры, получающие смежное кровоснабжение (В.Г. Постнов, 1995).

Таким образом, дисциркуляторная энцефалопатия атеросклеротической этиологии проявляется в диффузной и очаговой нейропсихологической симптоматике. При этом диффузное поражение мозга проявляется главным образом мнестическими слухоречевыми расстройствами в виде сужения объема памяти и повышения тормозности следов. Очаговое поражение мозга проявляется в виде нарушений динамики мышления и сложных движений, а также расстройств зрительно-пространственного гнозиса. Симптомы соответствуют зонам смежного кровоснабжения коры мозга (В.Г. Постнов, 1995).

Когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера

Нередко когнитивные расстройства связаны с сопутствующим нейродегенеративным заболеванием. Иногда деменция или менее тяжелые нарушения возникают в результате системных дисметаболических расстройств, которые, в свою очередь, являются осложнением различных эндокринных или соматических заболеваний (В.В. Захаров, 2005). Болезнь Альцгеймера, относящаяся к первично-дегенеративным деменциям, характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных функций, в первую очередь памяти, и развитием поведенческих расстройств. Это заболевание является наиболее частой причиной деменции в пожилом и старческом возрасте (И.В. Дамулин, 2004).

В основе возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера лежит нарушение ацетилхолинергической передачи. По своим клиническим проявлениям и темпу

течения болезнь Альцгеймера гетерогенна. Возможно атипичное течение заболевания. Например, при более значительном вовлечении в патологический процесс левого полушария в клинической картине доминируют речевые расстройства, при диспропорциональном вовлечении правого полушария – зрительно-пространственные нарушения. В редких случаях болезнь Альцгеймера может протекать с преимущественной атрофией задних отделов головного мозга, клинически это проявляется сочетанием мнестических расстройств с корковыми нарушениями зрения. К особенностям этого варианта заболевания следует отнести молодой возраст начала заболевания и относительную сохранность личности (И.В. Дамулин, 2004).

Рассмотрим признаки, которые условно подтверждают диагноз болезни Альцгеймера:

- нарушения высших мозговых функций, свидетельствующие о дисфункции кортикальных структур (афазия, агнозия или апраксия);
- снижение мотиваций, приводящее к апатии и аспонтанности;
- повышенная психическая возбудимость и нарушение социального поведения;
- изменения, выявленные при специальном исследовании – церебральная атрофия, особенно если она нарастает при динамическом наблюдении с использованием методов нейровизуализации (И.В. Дамулин, 2004).

Даже среди пациентов со сходной тяжестью общего когнитивного дефекта можно выделить подгруппы больных, различающиеся по характеру нарушений высших мозговых функций и степени прогрессирования заболевания. Следует подчеркнуть, что, несмотря на прогрессирующий характер заболевания и выраженный дефект в мнестической сфере, некоторые когнитивные функции, например, в сфере психомоторики, могут

оставаться интактными вплоть до поздней стадии патологического процесса (И.В. Дамулин, 2004).

В результате многочисленных исследований установлено, что частота встречаемости этого заболевания у лиц с более высоким уровнем образования намного ниже, чем у лиц с низким культурным и преморбидным уровнем (R. Katzman и соавт., 1993). Высказывается мнение, что у данной категории лиц задерживается начало возникновения болезни Альцгеймера – примерно на 5 лет, и таким образом риск возникновения этого заболевания в соответствующей возрастной группе снижается почти в два раза. Большая устойчивость к болезни Альцгеймера у лиц с более высоким уровнем образования может быть обусловлена разными причинами. С одной стороны, у лиц, активно занимающихся умственным трудом, можно предположить наличие большего нейронального и синаптического резерва (более высокая плотность синаптических терминалей), что в определенной мере препятствует развитию клинических проявлений болезни Альцгеймера и их прогрессированию. С другой стороны, высокий уровень образования, как правило, подразумевает и более высокий социальный статус, лучшие условия жизни, что в силу не изученных к настоящему времени причин может уменьшать риск возникновения этого заболевания (R. Katzman и соавт., 1993).

Заключение

У всей группы неврологических больных сложность обратимости когнитивных нарушений взаимосвязана с неспецифичным системным изменением мозговой активности, что проявляется в утрате инициативы, желаний и стремлений.

Когнитивные нарушения приводят к непродуктивным импульсивным действиям больных. Это отражается на нарушении удержания вопроса какой-либо психической задачи и целенаправленной ориентировки в условиях задачи,

в плане ее решения, необходимых для реализации мыслительных операций. Кроме того, подобным больным невозможна самостоятельная корректировка, у них отсутствует мотивация сличения полученного результата с исходными условиями задачи и вследствие этого нарушается критичность мышления (А.Р. Лурия, 2008).

Основными проявлениями расстройств познавательной деятельности у пациентов с когнитивными нарушениями являются нарушения памяти, интеллектуальной деятельности и внимания. Нарушения памяти носят, как правило, модально-неспецифический характер. Недостаточность концентрации внимания, его неустойчивость и снижение активности сочетаются с быстрой психической истощаемостью (Э.Ю. Соловьева, 2017). Когнитивные нарушения являются одним из видов нервно-психических расстройств, которые включают также изменения в эмоциональной и поведенческой сфере. Когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства тесно взаимосвязаны. С одной стороны, эмоциональная и мотивационная регуляция необходима для эффективного осуществления познавательной деятельности. С другой стороны, нарушения когнитивных функций, несомненно, отражаются на эмоциональной сфере и поведении пациента (Н.Н. Яхно, 2011). На ранних стадиях эмоциональные нарушения проявляются в невротоподобном и астенодепрессивном синдромах. Наиболее часто наблюдаются маскированная (ларвированная) депрессия, проявляющаяся массой соматических жалоб при отсутствии жалобы на снижение настроения. В более поздних стадиях на первый план выступают эмоциональное оскудение, сужение круга интересов, спонтанность и апатия (А.С. Кадыков, 2009).

В структуре когнитивных нарушений ведущее место занимает нарушение управляющих (лобных) функций, которые включают три составляющие:

1. Выбор цели: способность произвольно выбирать и ставить перед собой цель деятельности. Выбор цели считается функцией цингулярной извилины. При недостаточности данной функции снижаются активность психических процессов, мотивация и инициатива, развивается эмоциональная индифферентность.

2. Устойчивость внимания: способность построить свою познавательную деятельность и поведение в соответствии с поставленной целью, а также способность к торможению менее значимых или неприемлемых в существующей ситуации мотиваций. Данная составляющая управляющих функций связана с орбитофронтальной корой. При недостаточности указанного фактора поведение пациента становится импульсивным, он часто отвлекается от намеченного плана деятельности, снижается критика.

3. Переключаемость: способность в изменившихся условиях менять парадигму деятельности, переходить от уже достигнутой цели к новой цели. Переключаемость является функцией дорсолатеральной лобной коры. При недостаточности данного фактора развиваются инертность и персеверации (Ю.А. Старчина, 2008, В.А. Парфенов, 2011, Н.В. Вахнина, 2015).

В течение 11 лет с 2006 по 2018 г. в отделениях неврологии (НЦН РАМН, ГБУЗ ГКБ №13, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (руководитель д.м.н. С.В. Котов)) было проведено динамическое наблюдение больных с когнитивными нарушениями различной этиологии. Исследуемой группе больных оказывалась направленная психолого-педагогическая помощь (М.М. Щербакова). Одним из наиболее частых заболеваний, приводящих к распаду высших психических функций, в том числе речи, выступал мозговой инсульт. Однако помимо инсульта к когнитивным нарушениям приводили и другие органические и функциональные нару-



шения: черепно-мозговые травмы, последствия нейроинфекций, нейросифилиса, димиелинизирующая группа (в том числе рассеянный склероз), эпилепсия и т.п.

В результате динамического наблюдения было установлено, что при сосудистой патологии (острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма) обратимость выше за счет невозвратности процесса распада восстановленных высших психических функций. В то же время при демиелинизирующих, наследственных (генетических) заболеваниях возможен повторный распад корригируемой психической функции из-за прогрессирования первичного неврологического заболевания.

Резюмируя все полученные данные, можно предположить, что все исследуемые больные (вне зависимости от этиологии заболевания)

дифференцировались на 2 условные группы:

1. Пациенты с нарушением общего тонуса коры и снижением психической активности в целом, что выражалось в первую очередь в подвижности психических процессов, мнестической функции, произвольном внимании. В ряде случаев отмечались доминирование снижения концентрации внимания и трудности поддержания психической активности в течение 20–30 мин. (наступало истощение после 5–10 мин. реабилитационного занятия). Этой группе больных была характерна ригидность протекания психических процессов: отмечалось затруднение переключения от одного интеллектуального акта к другому. Данные нарушения могли либо полностью игнорироваться (больные утверждали, что «скоро все пройдет», «все

это из-за головной боли» и т.д.), либо приводить к сложностям выполнения профессиональных задач (при высоком преморбидном уровне).

2. Пациенты с первичным угнетением управляющей лобной функции, приводящей к снижению критики, затруднению формулирования своих мыслей и правильно-му изложению последовательности наблюдаемых событий.

У данной группы больных на фоне снижения работоспособности, колебания внимания, слабости мнестической функции, зрительно-пространственных и квазипространственных трудностей, изменений логического мышления отмечалось изменение поведения. Нарушение поведения проявлялось в виде апатии, тревожно-фобических реакций, агрессии. ■

Список литературы

1. Буклина С.Б. Клинические и нейропсихологические аспекты атеросклеротических поражений магистральных артерий мозга. В кн.: Нейропсихология сегодня. Под ред. Е.Д. Хомской. – М.: Изд-во МГУ, 1995. / Buklina S.B. Klinicheskie i neiropsikhologicheskie aspekty ateroskleroticheskikh porazhenii magistral'nykh arterii mozga. V kn.: Neiropsikhologiya segodnia. Pod red. E.D. Khomskoi. – М.: Izd-vo MGU, 1995. [in Russian]
2. Васерман Л.И. Нейропсихологические исследования больных эпилепсией: обзор результатов многомерной диагностики нарушений высших психических функций. В кн.: Нейропсихология сегодня. Под ред. Е.Д. Хомской. – М.: Изд-во МГУ, 1995. / Vaseerman L.I. Neiropsikhologicheskie issledovaniia bol'nykh epilepsiei: obzor rezul'tatov mnogomernoi diagnostiki narushenii vysshikh psikhicheskikh funktsii V kn.: Neiropsikhologiya segodnia. Pod red. E.D. Khomskoi. – М.: Izd-vo MGU, 1995. [in Russian]
3. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией. – 2015. <http://www.remedium.ru/doctor/psychiatry//detail.php?ID=66106> / Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia i ikh lechenie u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. – 2015. <http://www.remedium.ru/doctor/psychiatry//detail.php?ID=66106> [in Russian]
4. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014; 6 (1): 74–9. / Vakhnina N.V. Sosudistye kognitivnye narusheniia. Nevrol., neiropsikhiatriia, psikhosomatika. – 2014; 6 (1): 74–9. [in Russian]
5. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера: некоторые дифференциально-диагностические и терапевтические аспекты. Consilium Medicum. – 2004; 6 (8): 588–92. / Damulin I.V. Bolezn' Al'tsgeimera: nekotorye differentsial'no-diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. Consilium Medicum. – 2004; 6 (8): 588–92. [in Russian]
6. Захаров В.В. Деменции в неврологической практике. Consilium Medicum. – 2005; 7 (12): 1036–40. / Zakharov V.V. Dementsii v nevrologicheskoi praktike. Consilium Medicum. – 2005; 7 (12): 1036–40. [in Russian]
7. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Трудный пациент. – 2005; 3 (5): 4–9. / Zakharov V.V. Kognitivnye narusheniia v nevrologicheskoi praktike. Trudnyi patsient. – 2005; 3 (5): 4–9. [in Russian]
8. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. Reabilitatsiia nevrologicheskikh bol'nykh. – М.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]
9. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные нарушения в восстановительном периоде ишемического инсульта. В кн.: Материалы конгресса, посвященного Всемирному Дню инсульта. Под ред. Е.И. Гусева. – М.: Буки-Веди, 2017. / Kulesh A.A., Drobakha V.E., Kuklina E.M., Shestakov V.V. Postinsul'tnye kognitivnye narusheniia v vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta. V kn.: Materialy kongressa, posviashchennogo Vsemirnomu Dniu insul'ta. Pod red. E.I. Guseva. – М.: Buki-Vedi, 2017. [in Russian]
10. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека. – СПб.: Питер, 2008. / Luriya A.R. Vysshie korkovye funktsii cheloveka. – СПб.: Piter, 2008. [in Russian]
11. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврол. журн. –

- 2006; 1 (Прил.): 4–12. / Mkhitaryan E.A., Preobrazhenskaya I.S. Bolezn' Al'tsgeimera i tserebrovaskuliarnye rasstroistva. Nevrol. zhurn. – 2006; 1 (Pril.): 4–12. [in Russian]
12. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011; 1: 27–33. / Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Kognitivnye narusheniia u patsientov s arterial'noi gipertenziei i ikh lechenie. Nevrol., neiropsikhiatriia, psikhosomatika. – 2011; 1: 27–33. [in Russian]
 13. Постнов В.Г. Нейропсихологические синдромы при дисциркуляторной энцефалопатии. В кн.: Нейропсихология сегодня. Под ред. Е.Д. Хомской. – М.: Изд-во МГУ, 1995. / Postnov V.G. Neiropsikhologicheskie sindromy pri distsirkulatornoi entsefalopatii. V kn.: Neiropsikhologiiia segodnia. Pod red. E.D. Khomskoi. – М.: Изд-во МГУ, 1995. [in Russian]
 14. Привалова Н.Н. Структура и динамика нейропсихологических синдромов у больных с сотрясением мозга. В кн.: Нейропсихология сегодня. Под ред. Е.Д. Хомской. – М.: Изд-во МГУ, 1995. / Privalova N.N. Struktura i dinamika neiropsikhologicheskikh sindromov u bol'nykh s sotriasieniem mozga. V kn.: Neiropsikhologiiia segodnia. Pod red. E.D. Khomskoi. – М.: Изд-во МГУ, 1995. [in Russian]
 15. Путилина М.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии. Руководство для врачей. – М., 2011. / Putilina M.V. Kognitivnye rasstroistva pri tserebrovaskuliarnoi patologii. Rukovodstvo dlia vrachei. – М., 2011. [in Russian]
 16. Соловьева Э.Ю. Лечение когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией мозга. Consilium Medicum. – 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 7–12. / Soloveva E.Yu. Treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. Consilium Medicum. – 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 7–12. [in Russian]
 17. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008; 4: 19–23. / Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. i dr. Kognitivnye rasstroistva u patsientov s arterial'noi gipertenziei. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. – 2008; 4: 19–23. [in Russian]
 18. Щербакова М.М., Котов С.В. Медико-педагогическая реабилитация больных с афазией. Consilium Medicum. – 2016; 18 (12): 62–7. / Shcherbakova M.M., Kotov S.V. Medico-pedagogical system rehabilitation of patients with aphasia by innovative techniques of restoration. Consilium Medicum. – 2016; 18 (12): 62–7. [in Russian]
 19. Щербакова М.М. Программа преодоления когнитивных нарушений у больных с последствиями нарушения мозгового кровообращения. Справочник поликлинического врача. – 2014; 6: 13–6. / Shcherbakova M.M. Programma preodoleniia kognitivnykh narushenii u bol'nykh s posledstviiami narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia. Handbook for Practitioners Doctors. – 2014; 6: 13–6. [in Russian]
 20. Щербакова М.М., Котов С.В. Программы восстановления речи у больных с последствиями мозгового инсульта. Учебное пособие. – М.: МОНИКИ им М.Ф. Владимирского, 2015. / Shcherbakova M.M., Kotov S.V. Programmy vosstanovleniia rechi u bol'nykh s posledstviiami mozgovogo insul'ta. Uchebnoe posobie. – М.: MONIKI im M.F. Vladimirs-kogo, 2015. [in Russian]
 21. Щербакова М.М., Котов С.В. Способ диагностики формы и степени тяжести афазии. Материалы VII Международного конгресса «Нейрореабилитация – 2015». Вестн. восстанов. Медицины. – С. 471–2. / Shcherbakova M.M., Kotov S.V. Sposob diagnostiki formy i stepeni tiazhesti afazii. Materialy VII Mezhdunarodnogo kongressa «Neiroreabilitatsiia – 2015». Vestn. vosstanov. Meditsiny. – P. 471–2. [in Russian]
 22. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. – 2006; 11 (Прил. 1): 4–12. / Yakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v nevrologicheskoi klinike. Nevrol. zhurn. – 2006; 11 (Pril. 1): 4–12. [in Russian]
 23. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. – М.: Медпресс-информ, 2011. / Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. i dr. Dementsii. Rukovodstvo dlia vrachei. 3-e izd. – М.: Medpress-inform, 2011. [in Russian]
 24. Brainin M. Cognitive deterioration following stroke: a growing, heavy burden for patients, families, and society. В кн.: Материалы конгресса, посвященного Всемирному Дню инсульта. Под ред. Е.И. Гусева. – М.: Буки-Веди, 2017. / Brainin M. Cognitive deterioration following stroke: a growing, heavy burden for patients, families, and society. V kn.: Materialy kongressa, posviashchennogo Vsemirnomu Dniu insul'ta. Pod red. E.I. Guseva. – М.: Buki-Vedi, 2017. [in Russian]
 25. Cordonnier C., Leys D., Dumont F. et al. What are the causes of preexisting dementia in patients with intracerebral haemorrhages? Brain. – 2010; 133: 3281–9.
 26. Katzman R. Education and prevalence of dementia and Alzheimer's disease. Neurology. – 1993; 43: 13–20.
 27. Patel M.D., Coshall C., Rudd A.G. et al. Cognitive imparment after stroke: clinical determinants and its association with long-term stroke outcomes. J. Am Geriatr Soc. – 2002; 50: 700–6.
 28. Simmons-Mackie N., Damico J.S. Engagement in group therapy for aphasia. Semin Speech Lang. – 2009; 30 (1): 18–26.

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum. Неврология и ревматология», Приложение, №01, 2018 г., стр. 41–46.



Сосудистые когнитивные нарушения у лиц пожилого возраста и эффективные методы их терапии



Н.И. Распопова – д.м.н., профессор
Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского
медицинского университета непрерывного образования, г. Алматы

В статье представлены новые аспекты патогенеза и клинической типологии сосудистых когнитивных нарушений. Освещена актуальность проблемы раннего выявления когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста и повышения эффективности оказываемой этим больным лечебно-реабилитационной помощи. Подробно освещены современные подходы к терапии, позволяющие приостановить прогрессирование когнитивных нарушений, эффективно купировать эмоциональные, поведенческие и психотические расстройства в клинике сосудистой деменции. Рекомендации по эффективности применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении сосудистых когнитивных нарушений обоснованы с позиции доказательной медицины.

Актуальным аспектом глобального здоровья во всем мире является увеличение продолжительности социально активного периода жизни людей. Сосудистые когнитивные нарушения (сосудистая деменция) признаны Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одной из главных медико-социальных проблем современного мира. Это обусловлено неуклонным ростом численности старших возрастных групп населения, подверженных наибольшему риску данного заболевания; особой тяжестью медико-социальных последствий; вынужденным оставлением работы лицами трудоспособного возраста в связи с необходимостью ухода за этими больными.

Проблема сосудистых когнитивных нарушений является актуальной и для Республики Казахстан, где удельный вес пожилых людей составляет 7,1% от численности всего населения, однако распространенность когнитивного снижения у лиц пожилого возраста в нашей республике находится вне поля зрения официальной статистики. Следствием является

тот факт, что вне целенаправленной медико-социальной помощи оказываются лица с когнитивными нарушениями, как в рамках физиологического старения, так и специфических возраст-ассоциированных деменций. Между тем, очевидно, что качество жизни, социальная активность и востребованность человека в пожилом возрасте зависит не столько от общей продолжительности жизни, сколько от его способности, независимо от возраста, объективно оценивать текущую ситуацию, прогнозировать и принимать решения, т.е. от степени сохранности его когнитивных функций.

В настоящее время успехи, достигнутые мировым сообществом в области геронтологии, показывают, что пациенты с когнитивным дефицитом, особенно из групп физиологического старения и деменций позднего возраста поддаются не только терапевтическому, но и реабилитационному воздействию, в частности, на нозонеспецифической стадии так называемого «мягкого когнитивного снижения». Имеются данные о реальной воз-

можности замедлить темп формирования когнитивного дефицита, продлить период активного и плодотворного социального функционирования пожилых людей, что помимо очевидного улучшения качества жизни, имеет большое экономическое значение.

Термин «сосудистые когнитивные нарушения» (СКН) [1-3] отражает весь спектр цереброваскулярных нарушений, включая сосудистую деменцию (СД). Он является собирательным и используется для обозначения мультифакторного, гетерогенного по своей природе, синдрома деменции, развитие которого непосредственно связано с разными формами острой и хронической цереброваскулярной патологии, преимущественно ишемически-гипоксического характера.

Этиологически наиболее распространенными причинами СКН являются артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, заболевания сердечно-сосудистой системы с высоким риском эмболии в головной мозг, такие как мерцательная

аритмия, патология сердечных клапанов, ишемическая болезнь сердца и др. Реже СКН развиваются в результате ревматического поражения церебральных сосудов и васкулитов иной этиологии, патологии свертывающей или противосвертывающей системы крови, амилоидной ангиопатии, врожденных сосудистых аномалий и иных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В целом этиология СКН аналогична таковой для острых и хронических нарушений мозгового кровообращения [4].

В качестве классификации подтипов СД предложены нижеследующие определения: мультиинфарктная деменция (кортикальная СД); деменция малых сосудов (субкортикальная СД); деменция вследствие недостаточной перфузии; геморрагическая деменция; болезнь Альцгеймера (БА) с цереброваскулярными расстройствами (CVD); врожденная сосудистая деменция (CADASIL – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией). Выявление сосудистых когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями является прогностически неблагоприятным фактором, поскольку смертность среди этой группы больных в 2-4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в общей популяции.

Научные представления о деменции, как о наступившем в процессе жизни по различным причинам слабоумии, за последние 100 лет не претерпели существенных изменений. Ещё в начале прошлого века С.С.Корсаков (1913) [5], описывая клинику деменции, отмечал: «Даже при относительно слабых формах слабоумия способность осмысления и плодотворной деятельности резко уменьшается, критика становится недостаточна, одностороння, мышление неглубоко, способность приспособлять окружающее к своим потребностям пропадает. Вместо процессов умственного творчества замечается склонность к шаблону; мыш-

ление заменяется почти автоматической сменой привычек, давно заученных сочетаний. Большею частью при этом душевная энергия вообще резко уменьшается; особенно падают умственные интересы, вследствие чего круг жизни больного чрезвычайно сужается. Часто при этом память тоже слабеет и больным становится трудно усваивать какие-нибудь новые знания, научиться чему-нибудь новому, хотя бы легкому. Болезненные расстройства в душевной деятельности захватывают обыкновенно все её сферы; большею частью наряду с расстройствами в сфере интеллекта, находятся и расстройства душевного чувства, и расстройства в сфере воли».

При сосудистой деменции ослабление умственной работоспособности часто связано с мнестическими расстройствами – нарушениями памяти. Ослабление памяти при развитии сосудистой деменции имеет свои закономерности, которые характеризуются прогрессирующей амнезией, классически описанной в работах С.С. Корсакова [5]: «Обыкновенно ранее всего исчезает память времени: больные помнят факты, но не могут их локализовать во времени; затем исчезает память недавних событий, больной часто забывает то, что происходило в последние дни, а в некоторых случаях даже забывает все, что только что произошло, а помнит хорошо давно прошедшее. Но если упадок памяти идет дальше, то забываются и давние события: больной часто не помнит фактов, но у него ещё остается память чувств, т.е. память антипатий и симпатий, а затем и память чувств падает; остается память привычек, которая разрушается последней». Такой ход постепенной утраты памяти известен под названием «закона Рибо» в честь французского психолога, впервые его описавшего.

Большое значение для нозологического диагноза, прогноза и терапевтической тактики имеет определение тяжести сосудистых когнитивных нарушений. Выделя-

ют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [6].

Легкие когнитивные расстройства (ЛКР) – это нарушения одной или нескольких когнитивных функций, которые формально остаются в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняются от нее незначительно. ЛКР не оказывают какого-либо влияния на повседневную активность, но представляют собой снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким исходным уровнем (индивидуальной нормой). Они довольно часто наблюдаются у лиц пожилого возраста и нередко расцениваются как возрастные особенности психической деятельности. В 1962 г. W.Kral [7] предложил термин **«доброкачественная старческая забывчивость»** для обозначения мягкого и не прогрессирующего дефицита памяти при сохранной критике и интеллекте у пожилых лиц. Стационарная или малопрогрессирующая «доброкачественная старческая забывчивость» противопоставлялась начальным проявлениям деменции (так называемая «злокачественная старческая забывчивость»). В 1986 г. рабочей группой Национального института психического здоровья США были разработаны критерии особой диагностической позиции: **«связанных с возрастом нарушений памяти»** (англ.: age-associated memory impairment – ААМІ) [8]. Этот диагноз рекомендовалось ставить при наличии жалоб на снижение памяти у лиц старше 50 лет в сочетании с объективным снижением показателей памяти по сравнению с лицами молодого возраста и при сохранности других когнитивных функций.

В 1994 г. Международной психогериатрической ассоциацией ВОЗ был предложен термин и диагностические критерии **«связанного с возрастом когнитивного снижения»** (англ.: age-associated cognitive decline – ААСD) [9]. Под этим термином подразумевается снижение памяти и/или других когнитивных функций (концентрация внимания, психомоторные функции, гибкость



мышления и др.) вследствие естественных инволюционных изменений головного мозга, связанных со старением, которое вызывает беспокойство пациента. «Связанное с возрастом когнитивное снижение» было включено в руководство по диагностике и статистике психических заболеваний 4-го пересмотра (DSM-IV) в качестве самостоятельной диагностической позиции.

Долговременные наблюдения за лицами с диагнозом «связанные с возрастом нарушения памяти» показывают, что в большинстве случаев после более или менее длительного периода относительного благополучия наступает декомпенсация и формируется синдром деменции. Таким образом, так называемые «возрастные когнитивные нарушения» на практике чаще всего оказываются начальными проявлениями дементирующего процесса. Однако поставить точный нозологический диагноз и определить прогноз на данной стадии в большинстве случаев весьма трудно из-за мягкости клинической симптоматики.

В Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) **«легкое когнитивное расстройство»** соответствует рубрике F06.7, где указывается, что оно может предшествовать, сопровождать или наступать вслед за различными органическими расстройствами, как церебральными, так и системными. Непосредственные неврологические данные, говорящие в пользу вовлечения мозга в процесс, не всегда присутствуют, но отмечается чувство страдания и нарушается обычная деятельность. В диагностических указаниях данной рубрики отмечено, что **главным признаком является снижение когнитивной продуктивности**. Это может включать нарушения памяти, трудности в обучении и сосредоточении внимания, что выявляется при выполнении тестовых заданий.

В последние годы в иностранной литературе появились упоминания о так называемых **«субъективных» когнитивных расстройствах** [10,

11]. Предполагается, что на ранней стадии когнитивные расстройства не затрудняют обычную профессиональную и социальную деятельность, но их можно выявить, опираясь на субъективную оценку пациента и/или путем проведения клиничко-нейропсихологического исследования с использованием наиболее чувствительных методик. «Субъективный» характер когнитивных нарушений на стадии ЛКР, о котором говорит ряд зарубежных исследователей, отражает тот факт, что когнитивные показатели пациентов с ЛКР по некоторым недостаточно чувствительным тестам формально могут оставаться в пределах среднестатистической для возраста и уровня образования нормы. Тем не менее, если они представляют снижение по сравнению с исходно более высоким уровнем (индивидуальной нормой), такие нарушения можно считать патологическим симптомом. Важность раннего выявления лиц с когнитивными расстройствами, не достигающими степени деменции, обусловлена тем, что своевременная диагностика этих нарушений расширяет потенциальные возможности вторичной профилактики и терапевтического воздействия, которое может отсрочить или даже предотвратить наступление профессиональной и социальной дезадаптации из-за развития деменции.

Согласно современным литературным данным [6, 12, 13], синдром ЛКР клинически чаще всего проявляется нейродинамическими когнитивными нарушениями. Уменьшается скорость реакции, что может приводить к замедленности мнестико-интеллектуальной деятельности. Нарушается концентрация внимания, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой. Это приводит к затруднениям при получении новых знаний и навыков, мешает при работе с несколькими источниками информации. Возможно возникновение легких нарушений памяти, связанных, в первую очередь, с недостаточностью процесса обработки информации,

трудностями поиска памятного следа при воспроизведении информации, уменьшением объема кратковременной памяти. В то же время остаются сохранными память на текущие и отдаленные события жизни, приобретенные в прошлом навыки, ориентировка во времени, пространстве и собственной личности.

Допускается, что с возрастом и в норме происходит небольшое ухудшение когнитивных функций нейродинамического характера. При этом снижение когнитивных функций может отмечаться уже после 40 лет и даже раньше, однако степень и темпы этого снижения крайне невелики. Чаще всего при синдроме ЛКР отмечается наложение возрастных изменений на наиболее ранние признаки заболевания или повреждения головного мозга. Поэтому наличие синдрома ЛКР требует всестороннего клиничко-инструментального исследования пациента для установления причины когнитивной недостаточности.

На практике не всегда просто провести грань между легкими и умеренными когнитивными расстройствами, так как указанные синдромы представляют собой последовательные и плавно переходящие друг в друга стадии патологического процесса, поэтому ЛКР и УКР нередко объединяют в литературе под общим термином **«недементные когнитивные расстройства»**, которые отличаются от деменции сохранной способностью профессиональной, социальной и бытовой активности [14].

Умеренные когнитивные расстройства (УКР) представляют собой клинически очерченный синдром моно- или полифункциональных когнитивных нарушений, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не достигают выраженности деменции. [6]. При этом пациент сохраняет независимость и самостоятельность в повседневной жизни, но может испытывать некоторые затруднения в сложных видах деятельности, приобретении новых навыков и обучении, так как

память остается сохранной лишь на хорошо заученную или личную информацию.

Сведения о частоте встречаемости синдрома УКР в пожилом возрасте в настоящее время базируются в основном на результатах двух больших эпидемиологических исследований, проведенных в Канаде и Италии: Канадское исследование Здоровья при Старении (1997) и Итальянское Лонгитудинальное Исследование Старения (2000). Этими исследованиями были выявлены у 11-17% пожилых людей когнитивные нарушения, которые выходили за пределы возрастной нормы, но не достигали выраженной деменции. Согласно полученным данным риск развития синдрома УКР в возрасте старше 65 лет в течение одного года составляет 5%, а за 4 года наблюдения возрастает до 19%. [15].

В отличие от деменции, пациенты с УКР сохраняют независимость и самостоятельность в повседневной жизни, могут продолжать свою профессиональную деятельность и социальную активность, сохраняют прежнюю роль в семье, хобби и увлечения. Тем не менее, когнитивные нарушения могут вызывать затруднения в некоторых сложных и нетривиальных жизненных ситуациях (например, при необходимости получить новые знания или повысить квалификацию, при работе, требующей значительного интеллектуального усилия, и др.). Критика к своему состоянию, как правило, сохранна: больные осознают свой когнитивный дефект и выражают свою озабоченность по этому поводу. По мнению многих клиницистов, одно из важных отличий УКР от легкой деменции заключается в том, что пациенты с УКР сами приходят на прием к врачу и предъявляют жалобы, в то время как пациентов с деменцией приводят родственники.

Многочисленными исследованиями доказано, что УКР в большинстве случаев имеют тенденцию к прогрессирующему течению и со временем трансформируются в деменцию. Риск развития деменции в

течение одного года среди пациентов с УКР составляет 10–15%, что в 5–15 раз больше среднестатистического риска среди пожилых лиц в целом. В течение 5 лет наблюдения деменция развивается в 50–65% случаев УКР [16-21].

Тяжелые когнитивные расстройства (ТКР) – это ухудшение одной или нескольких когнитивных функций, которые лишают пациента независимости и самостоятельности, приводят к профессиональной и/или социально-бытовой дезадаптации и вызывают потребность в посторонней помощи.

Тяжелые когнитивные нарушения чаще всего соответствуют понятию **деменция**, которая представляет собой полифункциональное расстройство (страдает одновременно несколько или все когнитивные функции).

Для диагностики деменции, как в клинической практике, так и в научных исследованиях широко используются критерии диагноза данного патологического состояния в МКБ-10 и Американском руководстве по статистике и диагностике психических заболеваний (DSM-IV).

Диагностические критерии деменции по МКБ-10:

- Нарушения памяти, которые проявляются в нарушении способности к запоминанию нового материала, а, в более тяжелых случаях – также в затруднении припоминания ранее усвоенной информации. Нарушения проявляются как в вербальной, так и в невербальной модальности. Мнестические расстройства должны быть объективизированы при помощи нейропсихологических методов исследования.
- Нарушение других когнитивных функций, таких как способность к выработке суждений, мышление (планирование, организация) и переработка информации. Эти нарушения должны быть объективизированы при по-

мощи соответствующих нейропсихологических методов. Необходимым условием диагноза деменции является снижение когнитивных функций по сравнению с более высоким исходным мнестико-интеллектуальным уровнем.

- Нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохранного сознания.
- Нарушение эмоционального контроля или мотиваций либо изменение социального поведения – по меньшей мере одно из следующих: эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение.
- Перечисленные признаки наблюдаются в течение, по меньшей мере, 6 месяцев; при более коротком наблюдении диагноз может быть предположительным.

Диагностические критерии деменции по DSM-IV

А. Нарушения памяти, как в виде нарушения активного воспроизведения информации, так и в виде недостаточности узнавания материала.

В. Нарушения других когнитивных функций, по крайней мере, одной из следующих: праксис, гнозис, речь, управляющие функции.

С. Как А, так и В выражены в такой степени, что, независимо друг от друга, оказывают клинически значимое негативное влияние на повседневную жизнь.

Д. Нарушения памяти и других когнитивных функций развиваются в результате установленного органического поражения головного мозга.

Е. Нарушения памяти и других когнитивных функций отмечаются на фоне ясного сознания пациента.

Как в МКБ-10, так и в DSM-IV мнестические расстройства являются обязательным условием диагностики деменции. Они проявляются неспособностью запоминать новую информацию, а также воспроизводить уже имеющуюся. Клиническая практика показывает, что



расстройства памяти действительно являются одним из основных проявлений болезни Альцгеймера (БА), но они могут отсутствовать или быть выражены в незначительной степени при некоторых формах сосудистой деменции. Поэтому современные нейропсихологии [14] высказывают мнение о том, что **деменция – это выраженные нарушения в разных когнитивных сферах, которые чаще всего, но не всегда, затрагивают сферу памяти.**

Обычно деменция развивается в результате длительного, нередко многолетнего прогрессирования менее выраженных когнитивных нарушений. Исключение составляет деменция в результате церебрального инсульта стратегической для когнитивной деятельности локализации или иного острого повреждения важных для когнитивных функций отделов головного мозга. Впрочем, даже при постинсультной деменции, в большей части случаев клинической манифестации слабоумия предшествуют менее выраженные когнитивные расстройства. Инсульт в этих случаях носит характер последней капли, которая декомпенсирует предшествующие нарушения. Поэтому, с практической точки зрения, важна ранняя диагностика когнитивных нарушений для своевременного начала лечения, обеспечивающего благоприятный клинико-социальный прогноз.

Если еще недавно лечение деменций было практически невозможным, то в настоящее время в связи с успехами в разработке методов диагностики, изучении патогенеза и создании новых лекарственных средств терапия деменций стала объективной клинической реальностью.

Разработка универсального метода терапии и профилактики сосудистой деменции весьма затруднительна, так как этот тип деменции характеризуется высокой степенью патогенетической гетерогенности. С учетом невозможности полного восстановления функций ЦНС при сосудистой деменции, целью

терапии является – модификация течения заболевания, приостановление его прогрессирования. До настоящего времени при лечении деменций различного генеза широко применяются ноотропы с целью повышения жизнеспособности (выживаемости) нейронов и вазоактивные средства, улучшающие гемодинамику в ЦНС. Но в клинических испытаниях установлено, что применение таких ноотропов, как пирацетам, пиридитол и др. не дало достоверных позитивных результатов при лечении пожилых больных, страдающих деменцией. Большие дозы этих препаратов в ряде случаев оказывают даже отрицательное действие, поскольку имеются данные о возможном нейротрансмиттерном истощении при их применении.

С позиций биопсихосоциальной модели психических расстройств оказание помощи лицам с сосудистой деменцией должно проводиться специальной мультидисциплинарной бригадой, в состав которой должны входить терапевт, невролог, психиатр, нейропсихолог, социальный работник. Работа данной бригады должна быть направлена на сотрудничество с пациентами и их родственниками, в ходе которого необходимо информировать больных и членов их семей обо всех особенностях данного заболевания, перспективах лечения и дееспособности лечащегося. Пациент должен регулярно наблюдаться 1 раз в 3-6 месяцев. Более частые визиты (1-2 раза в неделю) или госпитализация в психиатрический стационар могут иметь место при наличии острой, тяжелой, потенциально опасной симптоматики (ауто- или гетероагрессия).

Базисная терапия сосудистой деменции – это методы лечения, направленные на предупреждение дальнейшего повреждения мозга и обеспечивающие длительную стабилизацию или, по меньшей мере, замедление снижения психических функций в условиях прогрессирующего патологического процесса. В задачи базисной терапии входит:

1. Длительно поддерживать бытовую независимость больного

и отсрочить момент наступления беспомощности.

2. Отсрочить развитие поздних поведенческих нарушений, госпитализации в психиатрические учреждения.

3. Снизить нагрузку на родственников и социальные службы по уходу за больным.

Этиотропная и патогенетическая терапия СД должна быть в первую очередь направлена на лежащие в основе цереброваскулярной недостаточности патологические процессы, такие как артериальная гипертензия, атеросклероз, васкулиты, заболевания сердца и др. К основным направлениям психофармакотерапии сосудистой деменции также относятся: коррекция когнитивного дефицита, лечение нарушений поведения и замедление прогресса заболевания.

Согласно “холинергической” гипотезе патогенеза деменции когнитивные расстройства связаны с дефицитом холинергического звена ЦНС. Следовательно, увеличение концентрации ацетилхолина в синапсах должно улучшить когнитивные функции больных деменцией. Теоретически для повышения холинергической активности в пораженных зонах мозга могут применяться несколько групп препаратов:

- препараты, способствующие высвобождению ацетилхолина в синапсе (линопирдин, безипирдин, ипидакрин и др.);
- агонисты М- и Н-холинорецепторов, способные имитировать действие ацетилхолина на постсинаптические рецепторы;
- ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), блокирующие распад ацетилхолина;
- трофические факторы, повышающие жизнеспособность холинергических нейронов.

Первыми представителями препаратов этого класса были **блокаторы ацетилхолинэстеразы**, препятствующие разрушению ацетилхолина в синаптической щели: физостигмин, такрин, которые

имеют тяжелые побочные эффекты и их клиническая эффективность остается недоказанной. Для усиления деятельности дефектных холинергических нейронов и повышения выработки нейротрансмиттера ацетилхолина в настоящее время наиболее широко применяются **препараты, относящиеся к классу ингибиторов ацетилхолинэстеразы**, обладающие обратимостью действия, селективностью, значительно меньшей степенью выраженности нежелательных периферических побочных эффектов и отсутствием гепатотоксических свойств.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы центрального действия, блокируя расщепление ацетилхолина в синаптической щели, способствуют усилению ацетилхолинергической нейротрансмиссии в головном мозге. Как известно, ацетилхолинергическая система играет ключевую роль в процессах концентрации внимания и запоминания новой информации. Поэтому усиление ацетилхолинергической нейротрансмиссии на фоне применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы сопровождается улучшением памяти, внимания и других когнитивных функций. Клинический опыт свидетельствует, что на фоне применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы отмечаются регресс выраженности когнитивных нарушений, нормализация поведения пациентов, повышение их способности к самообслуживанию и к другой повседневной деятельности, уменьшение нагрузки на ухаживающих лиц [22].

В настоящее время наиболее эффективным препаратом, используемым для лечения сосудистых когнитивных нарушений и сосудистой деменции, является селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы **Донепезил (Алзепил)**. В многочисленных исследованиях доказан положительный эффект данного препарата не только при сосудистой, но и смешанной деменции [22, 23]. Донепезил (Алзепил) назначается по 5 мг 1 раз в день в течение месяца, затем доза может

быть увеличена до 10 мг/сут. По достижении терапевтической дозы положительный эффект отмечается приблизительно у 50–70% пациентов. Он выражается в улучшении или стабилизации памяти, других когнитивных функций, регрессе поведенческих нарушений, повышении или стабилизации уровня независимости и самостоятельности.

При достижении удовлетворительного терапевтического эффекта назначенный препарат оставляют на неопределенно долгое время, в ряде случаев – пожизненно. Как правило, достигнутое в начале терапии улучшение, сохраняется в течение 6–12 мес. Затем, в силу естественного прогрессирования заболевания, возможно нарастание выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств. Последнее, однако, не говорит об «истощении» терапевтического эффекта, так как в отсутствие ацетилхолинергической терапии прогрессирование нервно-психических расстройств идет более быстрыми темпами. Отмена препарата допустима лишь на стадии тяжелой деменции, когда нет уверенности в его эффективности. Однако и в этих случаях отмена ацетилхолинергического препарата должна быть постепенной.

Терапевтический эффект и безопасность лечения Донепезилом (Алзепилом) при начальной и умеренно выраженной деменции были установлены в ходе многоцентровых двойных слепых испытаний, продолжительностью 30 недель [24]. D.Wilkinson с соавторами [25] было проведено исследование эффективности Донепезила (Алзепила) у 616 пациентов с сосудистой деменцией в возрасте 75 лет. Больные были подразделены на 3 группы: первая группа – 208 пациентов получали Алзепил в дозе 5 мг в сутки; вторая группа – 215 пациентов, получали Алзепил 10 мг в сутки; третья группа – 193 пациента принимали плацебо. Наблюдение проводилось в течение 24 недель. По результатам исследования зафиксировано достоверное улучшение в

показателях познавательной функции по шкале ADAS-cog по сравнению с плацебо, шкале CIBIC-plus: в группе Алзепила 10 мг на 2 балла выше, чем в группе Алзепила 5 мг. Уровень отмены препарата из-за побочных явлений был низким: плацебо – 8,8%, Алзепил 5 мг – 10,1%, Алзепил 10 мг – 16,3%.

L.Froehlich с соавторами [26] провел исследование эффективности Донепезила (Алзепила) у пациентов с клиникой деменции при цереброваскулярном заболевании (ЦВЗ). Количество больных составило 913 человек, из них 709 больных ранее принимали ноотропы. Возраст обследованных: 73,4±8,6 лет. Лечение проводилось Алзепилом в дозе 5 мг и 10 мг в сутки. По результатам данного исследования у пациентов с деменцией и ЦВЗ по шкале MMSE улучшение составило +2,4 балла, а у пациентов с деменцией без ЦВЗ +2,1 балла; показатель качества жизни у пациентов с ЦВЗ улучшился у 72,5%, у пациентов без ЦВЗ – 69,6%.

На рисунке 1 продемонстрированы результаты исследования, проведенного в 2006 г. B. Winblad et al. с целью оценки эффективности Донепезила в отношении его способности замедлить прогрессирование ухудшения показателей повседневной активности у больных с деменцией. В исследовании приняли участие 274 пациента с клиническими признаками деменции, из них 134 пациента получали лечение Донепезилом, а 140 пациентов – получали плацебо. В процессе исследования повседневная активность пациентов оценивалась по психометрической шкале DAD Score scale. Анализ результатов данного исследования показал, что в течение 12 недель у пациентов, принимавших Донепезил, наблюдалось улучшение показателей повседневной деятельности (способность к самостоятельному передвижению, выполнению гигиенических процедур, групповая активность, интересы и др.), а в группе пациентов, получавших плацебо, повседневная активность прогрессивно ухудшалась. Дальнейшее наблюдение в



течение 24 недель продемонстрировало ожидаемое ухудшение показателей повседневной деятельности в обеих группах пациентов с деменцией, но в группе пациентов, получавших плацебо, показатели дневной активности были статистически достоверно в 4,5 раза хуже, чем среди пациентов принимавших ИАХЭ – Донепезил.

На рисунке 2 продемонстрированы результаты исследования, проведенного в 2008 г. С.Г. Готьё с целью оценки эффективности Донепезила в отношении его способности улучшить показатели познавательных функций у пациентов с когнитивными нарушениями. В исследовании приняли участие 2376 пациентов с выраженными признаками когнитивных нарушений. Исследование проводилось в 3-х сравниваемых группах: пациенты, получавшие Донепезил в дозе 10 мг в сутки, пациенты, получавшие Донепезил в дозе 5 мг в сутки, и пациенты, получавшие плацебо. В процессе исследования показатели сохранности познавательных функций оценивались по международной шкале ADAS-cog. Анализ результатов данного исследования показал, что в течение 24 недель (6 месяцев) у пациентов, принимавших Донепезил, наблюдалось статистически достоверное улучшение когнитивных познавательных функций по сравнению с исходным уровнем, причем в группе пациентов, получавших Донепезил в дозе 10 мг в сутки показатели улучшения познавательных функций были выше, чем в группе пациентов, получавших меньшую дозу Донепезила – 5 мг, в то время как в группе пациентов, получавших плацебо, временное незначительное улучшение (плацебо-эффект) быстро сменилось усугублением дефицитарных расстройств со значительным снижением показателей познавательных функций ниже исходного уровня, обусловленных прогрессированием основного заболевания.

Проведенные исследования также свидетельствуют о том, что применение у пациентов с сосудистой деменцией холинэргической

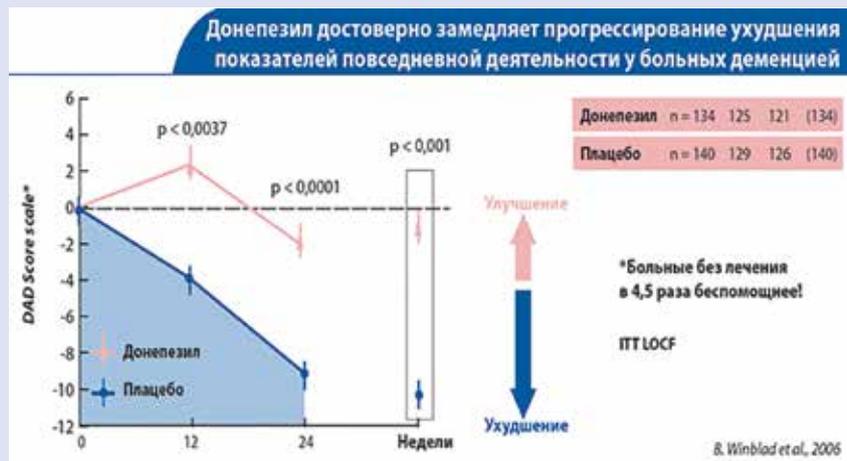


Рисунок 1. Результаты клинического исследования эффективности Донепезила в отношении его способности замедлить прогрессирование ухудшения показателей повседневной активности у больных с деменцией (B. Winblad et al., 2006)

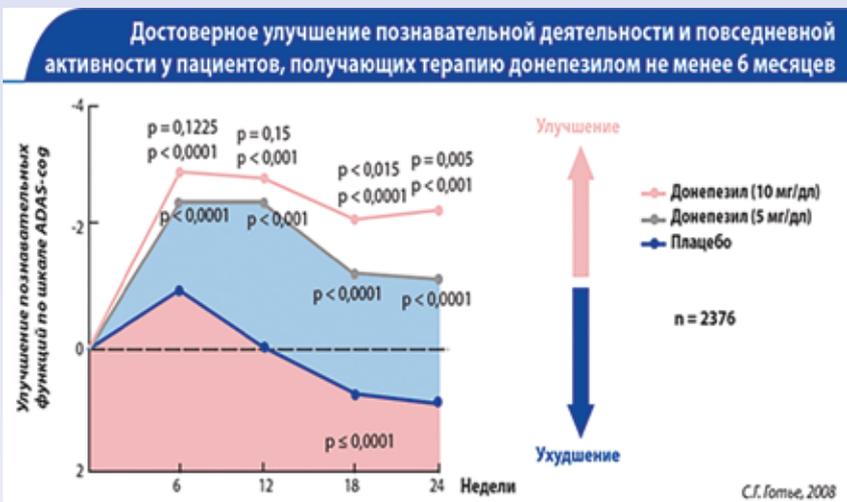


Рисунок 2. Результаты клинического исследования эффективности Донепезила в отношении его способности улучшить показатели познавательных функций у пациентов с когнитивными нарушениями (С.Г. Готьё, 2008)



Рисунок 3. Результаты клинического исследования эффективности Донепезила в отношении его способности редуцировать эмоциональные, поведенческие и психотические симптомы у пациентов с деменцией (B. Winblad et al., 2006)

терапии (Донепезил) не только улучшает когнитивные функции, но и позитивно влияет на выраженность эмоциональных, поведенческих и психотических симптомов деменции и существенно сокращает использование психотропных средств, необходимых для коррекции этих состояний, а в ряде случаев позволяет полностью отказаться от их приёма, что объ-

ясняется воздействием ингибиторов ацетилхолинэстеразы на паралимбические структуры лобных и височных долей мозга (рис. 3).

Оценка долговременных эффектов применения Донепезила (Алзепила) по результатам клинической практики свидетельствует о том, что даже при отсутствии методов радикальной терапии сосудистой деменции, медикамен-

тозное лечение этого тяжелого заболевания стало клинической реальностью. Своевременное выявление и адекватная психофармакотерапия сосудистых когнитивных нарушений является важным фактором профилактики сосудистой деменции, может существенно повысить не только качество жизни самих пациентов, но и их близких. ■

Список литературы:

1. Захаров В.В. Нарушения памяти у пожилых // Русск. мед. журн. 2003; 11; 10; 598-601.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдромы нарушений психических функций. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Т.1. Медицина 2005; 172-192.
3. Ballard C., Rowan E., Stephens S. et al. Prospective Follow-up study net week 3 and 15 month after stroke: Improvements and decline in cognitive Function a mild dementia-free stroke survivors > 75 years of age // Stroke.34; 240-244.
4. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment // Stroke. 2004; 35: 386-388.
5. Корсаков С.С. Курс психиатрии. Изд. 3-е. – М., 1913, т. II. – 429с.
6. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. – 2006. – Т. 11. – Приложение №1. – С. 4–12.
7. Kral W.A. Senescent forgetfulness: benign and malignant // Can. Med. Assoc. J. – 1962. – Vol. 86. – P. 257–260.
8. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. – London: Martin Dunitz, 2001. – 201 p.
9. Levy R. Age-associated cognitive decline // Int. Psychogeriatr. – 1994. – Vol. 6. – P. 63–68.
10. Burns A., Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people // The Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1963–1965.
11. Storandt M., Grant E.A., Miller F. et al. Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and pre-MCI // Neurology. – 2006. – Vol. 67. – P. 467–474.
12. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. – М., 2005. – 71с.
13. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврол. журн. – 2006. – Т. 11. – Приложение №1. – С. 57–64.
14. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Издание 2-е – М.: МЕД пресс-информ, 2013. – 320 с.
15. Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // J. Am. Ger. Soc., 2000. – V.48. – P.775-782.
16. Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferris S. Clinician, s manual on mild cognitive impairment. – London: Science Press, 2001.
17. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Aging, memory and mild cognitive impairment // Int. Psychogeriatr. – 1997. – Vol. 9. – P. 37 – 43.
18. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. – 1999. – Vol. 56. – P. 303–308.
19. Petersen R.S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // Research and practice in Alzheimer's disease, E.A.D.C./A.D.C.S. Joint meeting.– 2005. – Vol. 10. – P. 24–32.
20. Ritchie K., Artero S., Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study // Neurology. – 2001. – Vol. 56. – P. 37–42.
21. Shankle W.R., Romney A.K., Hara J. et al. Methods to improve the detection of mild cognitive impairment // Proc. Nat. Ac. Sci. – 2005. – Vol. 102. – №13. – P. 4919–4929.
22. Дударева Е.А., Иванова Т.И. Особенности личности пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью // XV съезд психиатров России 9-12 ноября 2010 г. (Материалы съезда). –М., 2010. – С. 98.
23. Федин А.И., Генералов В.О., Мишнякова Л.П., Мрисеева Т.В., Садыков Т.Р. Динамика когнитивных функций у больных с хронической ишемией мозга на фоне парентерального применения церебролизина // Трудный пациент. – 2008, №12, Том 6.
24. Roger S. L., Friedhoff L.T. and the Donepezil Study group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease. J. Drug. Dev. Clin. Pract. 1996; (8): 1-14.
25. Wilkinson D. et al, 2003, Neurology, 61, – P. 479-486.
26. Froehlich L. et al. Journal of the neurological sciences 2002.



Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общей врачебной практике



Н.С. Сметнева, к.м.н, И.В. Голобородова, к.м.н., доцент, А.М. Попкова, профессор, Н.В. Самойлова, к.м.н., доцент, Н.П. Игониная, к.м.н., доцент, Г.В. Шатрова, врач-терапевт, Т.С. Паневин, врач-эндокринолог
Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

Статья посвящена возможностям терапии когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общей врачебной практике. Показано, что терапия хронической ишемии головного мозга, сопровождающейся когнитивными расстройствами, заключается в лечении основного заболевания, немедикаментозной терапии и применении нейропротекторных препаратов.

Увеличение продолжительности жизни населения в Российской Федерации – одно из многочисленных достижений последних десятилетий, которого удалось добиться в том числе благодаря развитию медицинской науки. При этом не следует забывать о том, что старение населения является одним из наиболее важных демографических процессов современного мира. Причины «демографического старения» многообразны, однако увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в общей численности населения играет здесь не последнюю роль [1].

К сожалению, в настоящее время увеличение продолжительности жизни не сопровождается столь же длительным периодом хорошего здоровья. Большинство лиц пожилого и старческого возраста живут в условиях мультиморбидности, что значительно ограничивает адаптационные резервы организма, снижая качество жизни человека. При этом известно, что одни из сочетающихся заболеваний вполне возможно предотвратить или отсрочить их развитие путем применения эффективных мер профилактики. Другие же возможно преодолеть и держать под строгим

эффективным контролем при условии их раннего выявления [2].

Глобальность этой проблемы и ее значимость определяются и тем, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провозглашает и регламентирует концепцию здорового старения – создание условий, обеспечивающих максимальную индивидуальную и функциональную жизнеспособность людей пожилого возраста, т. е. сохранение максимально возможного потенциала их повседневной и социальной активности, адекватной «социальной адаптации» и интегрированности в социум [1, 2].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – одно из наиболее распространенных заболеваний, ведущих к серьезному снижению качества жизни и тяжелой инвалидизации пациентов старшего возраста. Так, по данным профилактических осмотров населения, в Российской Федерации хроническая недостаточность мозгового кровообращения выявляется у лиц трудоспособного возраста в 20–30% случаев и составляет не менее 700 на 100 тыс. населения, при этом ежегодно регистрируются 3–5 случаев заболевания на 1 тыс. населения [3]. Приблизительная же

распространенность смертности от ХИГМ оценивается как 70,69 на 100 тыс. населения [4].

Известно, что огромное значение для эффективной коррекции проявлений ХИГМ, а также предупреждения прогрессирования заболевания имеет как можно более ранняя его диагностика, что представляет определенные трудности. Высокий уровень латентного течения, отсутствие абсолютно четких патогенетических и клинических границ заболевания серьезно затрудняют диагностику ХИГМ [5]. При этом наличие частого сочетания ХИГМ с ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ), сахарным диабетом (СД) вынуждает пациентов обращаться за помощью к специалистам терапевтической службы, в большинстве случаев – ее амбулаторного звена. Занимаясь «своей» патологией и не имея «неврологической настороженности», специалисты терапевтической службы или не диагностируют ХИГМ, или записывают ее в раздел осложнений, в результате чего пациенты не получают столь необходимой им адекватной терапии [6]. Развитие же очевидной клинической симптоматики ХИГМ,

как правило, сочетается с более тяжелым течением заболевания и серьезным ограничением эффективности терапевтических воздействий.

Именно поэтому врачам разных терапевтических специальностей, часто сталкивающимся с подобными пациентами, очень важно проявлять соответствующую настороженность и иметь представление об особенностях клинических проявлений ХИГМ, особенно на ранних стадиях заболевания, особенностях его диагностики и существующих терапевтических подходах для своевременного назначения адекватной терапии и улучшения качества жизни в целом.

Этиология ХИГМ

Известно, что в МКБ-10 термин «ХИГМ» не представлен. В отечественной литературе под ХИГМ в большинстве случаев понимают дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭП), возникающую вследствие различных расстройств церебральной циркуляции (кровоснабжения), которая также отсутствует в МКБ-10. Наиболее близкими по смыслу, согласно МКБ-10, являются состояния, обозначенные как I67.8. Другие уточненные поражения сосудов мозга, ишемия мозга (хроническая) [7].

К основным этиологическим факторам ХИГМ относят артериальную гипертензию (АГ), атеросклероз и их сочетание, а также нарушение венозного оттока, СД, другие заболевания значительно реже являются причиной развития ХИГМ. В результате хронического нарушения церебрального кровоснабжения (гипоксемия, оксидативный стресс) происходит формирование микролакунарных ишемических зон, их объем, количество и локализация определяют характер и выраженность клинических проявлений ХИГМ [3, 6].

Клиническая картина и диагностика ХИГМ

Основными клиническими проявлениями, так называемым «клиническим ядром» ХИГМ (ДЭП),

Таблица 1. Стадии течения ДЭП

Стадия	Основные жалобы и симптомы
Первая	Неспецифические субъективные жалобы: <ul style="list-style-type: none"> • общая слабость, утомляемость • эмоциональная лабильность, раздражительность • нарушение сна • головные боли • шум в голове • головокружение
Вторая	Становится больше субъективных жалоб. Умеренные когнитивные расстройства отчетливы, но не приводят к ограничению бытовой независимости пациента, могут затруднять выполнение сложных видов повседневной активности и способствовать снижению качества жизни больных
Третья	Когнитивные нарушения, достигающие уровня деменции (сосудистого характера), т.е. нарушающие социальную адаптацию и хотя бы частично делающие пациента зависимым в быту от помощи окружающих

являются сосудистые когнитивные расстройства, выраженность которых значительно колеблется от легких и умеренных когнитивных нарушений на ранних стадиях до весьма выраженных на поздней стадии (табл. 1). Для обозначения выраженности когнитивных нарушений на этой стадии в отечественной и зарубежной литературе используется термин «сосудистая деменция» [3, 5].

Так, ранние стадии ХИГМ, сопровождающиеся легкими или умеренными когнитивными нарушениями и не приводящие к серьезным ограничениям социальной активности и адаптации, как правило, сочетаются со слабовыраженными патоморфологическими изменениями головного мозга, что серьезно ограничивает возможности современных методов нейровизуализации и затрудняет раннюю диагностику ХИГМ [5].

Нарушения высших мозговых функций при АГ традиционно относят к так называемому «подкорковому» типу когнитивных нарушений. Этот тип нарушений описывает характерный клинико-нейропсихологический синдром, который часто встречается при заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев или белого вещества

головного мозга. Для него характерны уменьшение темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебания концентрации внимания, нарушение управляющих функций головного мозга, мнестические расстройства в виде недостаточности воспроизведения и зрительно-пространственные дисгнозия и диспраксия. Эти изменения проявляются нарушением рисования, счета в уме, замедлением мышления, колебаниями концентрации внимания и перепадами настроения. Появляются импульсивность, склонность к консерватизму и резонерству. В то же время уменьшаются интеллектуальная гибкость и способность адаптироваться к меняющимся условиям, снижается критика к собственным действиям и чувство дистанции. При этом нарушения памяти при сосудистых когнитивных расстройствах выражены нерезко, с примерно одинаковым снижением кратковременной и долгосрочной памяти. С помощью подсказок больные способны вспоминать забытую информацию [8].

С целью выявления минимальных когнитивных нарушений применяют диагностические шкалы – нейротесты, большинство из которых используется в повседневной неврологической практике,



но их применение затруднительно в ежедневной практической деятельности врача-терапевта (Монреальская шкала оценки когнитивных функций – Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Краткая шкала оценки психического статуса – Mini-Mental State Examination (MMSE)), Шкала оценки болезни Альцгеймера – Когнитивная субшкала (ADAS-Cog)). Наиболее простым и удобным для использования в рутинной практике врача-терапевта тестом для определения когнитивных нарушений является тест «Mini-Cog», предложенный S. Borson et al. Проведение теста, как правило, занимает не более 3–5 мин, а простота выполнения, информативность и чувствительность (99%), позволяющие выявить деменцию различного происхождения и разной степени выраженности, могут помочь практическому врачу в диагностике ХИГМ [9].

Метод включает в себя оценку кратковременной памяти (запоминание и воспроизведение 3-х слов) и зрительно-пространственной координации (тест «рисование часов»).

Правила тестирования:

1. Больному называют и предлагают запомнить 3 слова: «лимон», «ключ», «шар».
2. Затем просят нарисовать циферблат часов и отметить самостоятельно время: 8 ч 20 мин.
3. В конце тестирования пациента просят вспомнить и назвать 3 слова из пункта 1.

Результат тестирования: если пациент не назвал 3 слова либо назвал только 1–2 слова, то предполагают деменцию. Если допущены ошибки в тесте «рисование часов», то предполагают деменцию. Если часы и стрелки нарисованы правильно, то деменции нет. Для более детального исследования применяют другие диагностические тесты: MMSE, MoCA и «Батарейку лобной дисфункции».

При любых ошибках при прохождении теста рекомендуется направить пациента к профильному специалисту или провести деталь-

ное тестирование с помощью более сложных шкал – MMSE, MoCA и др. [10].

Недостатком метода является то, что он выявляет только деменции и малопригоден для выявления легких или умеренных расстройств памяти. Поэтому при беседе с больным важно выявлять симптомы легких когнитивных расстройств, например сложности при запоминании новой информации, концентрации внимания, затруднения при выполнении сложных задач, забывчивость. Эпизодические трудности в подборе слов при беседе проявляются в виде сложностей в подборе нужного слова, повторе слов. Сложности в запоминании имен и фамилий, а также отсутствие ясности мышления могут быть симптомами начинающихся когнитивных расстройств на фоне ХИГМ.

Нейровизуализация (предпочтительно магнитно-резонансная томография) – обязательная составляющая диагностики когнитивных нарушений, необходимая для верификации органического поражения головного мозга. Цель нейровизуализации – выявить атрофические изменения в гиппокампе и височной доле головного мозга, лакунарные инфаркты, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз, постинсультные изменения, а также исключить потенциально обратимые причины когнитивного снижения: опухоли, хроническую субдуральную гематому и т. п. [11].

Общетерапевтическое лечение ХИГМ

Основное место в борьбе с ХИГМ занимает лечение основных заболеваний пациента – АГ и СД. Причем в лечении АГ важно выбирать препараты длительного действия, т. к. при применении таких лекарственных средств реже встречается повышенная вариабельность давления, которая связана с ускоренными темпами прогрессирования когнитивных нарушений. Не менее важно избежать ятрогенной гипотензии, кото-

рая нередко возникает у пожилых пациентов на фоне резкого начала приема гипотензивных препаратов в средних и высоких терапевтических дозах. Этого состояния можно избежать при постепенном подборе гипотензивных препаратов, титруя дозу от минимальной до оптимальной. При этом следует стремиться к достижению целевых показателей артериального давления (АД) – менее 140/90 мм рт. ст., независимо от возраста пациента. Исключение из этого правила составляют пациенты с гемодинамически значимым стенозом церебральных артерий, у которых полная нормализация АД может увеличивать риск ишемического инсульта в бассейне стенозированного сосуда. Следует отметить, что темпы достижения целевых показателей АД у пациентов с когнитивными нарушениями должны быть индивидуальными. Длительная АГ приводит к изменению нормальной реактивности церебральных сосудов. В норме понижение АД ведет к компенсаторному расширению церебральных сосудов, что поддерживает постоянство мозгового кровотока. Срыв указанного механизма ауторегуляции церебрального кровообращения может вызывать общую слабость, головные боли, обморочные состояния и обмороки при быстрой нормализации АД. При появлении указанных симптомов необходимо замедлить темпы наращивания антигипертензивной терапии вплоть до восстановления нормального самочувствия. Универсальных рекомендаций по темпам достижения целевых показателей АД не существует, в зависимости от индивидуальной переносимости этот процесс может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев [8].

Не менее важно лечение СД с поддержанием уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на уровне целевых цифр, установленных эндокринологом. СД 2-го типа рассматривается в качестве важнейшей нозологической причины когнитивного снижения. Ряд исследований установил, что гипергли-

кемия, инсулинорезистентность и длительность СД ассоциированы с когнитивным ухудшением и деменцией. В свою очередь, когнитивное ухудшение негативно влияет на течение СД и его осложнений, значительно затрудняя обучение больных приемам и методам самоконтроля, а также следование рекомендациям врача [12].

С другой стороны, известна связь когнитивных нарушений и повторяющихся гипогликемических эпизодов. Причина гипогликемии – неправильная дозировка сахароснижающих препаратов или инсулина. Гипогликемии могут приводить к нейрогликопении и нарушениям функции мозга, нейрональному некрозу, особенно в наиболее уязвимых зонах мозга, таких как кора, гиппокамп, к развитию ишемии и другим повреждениям. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, потребовавших госпитализации или обращения за неотложной помощью, существенно повышает риск развития деменции [6]. Доказано, что негативное влияние гипогликемии преимущественно проявляется у пожилых пациентов, имеющих более низкий когнитивный резерв и не способных нивелировать последствия повреждения [6].

Поэтому у больных СД необходимо не только проводить гипогликемическую терапию и контролировать уровень HbA1c, но и проводить опрос с целью выявления преходящих симптомов гипогликемии. Симптомы гипогликемии: внезапно наступившая слабость, «ватные ноги», дрожь и потливость, бледность, головокружение, головная боль, нечеткость зрения, раздражительность, беспокойство, нарушение концентрации внимания, учащенное сердцебиение, мурашки по телу, острое чувство голода.

Помимо лечения АГ и СД важны отказ от курения, злоупотребления алкоголем, рациональное питание и активный образ жизни, который напрямую связан с немедикаментозным лечением когнитивных нарушений при ДЭП.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозные методы имеют большое значение в борьбе с когнитивными нарушениями. Такие методы необходимо сочетать с медикаментозным лечением когнитивных расстройств для максимальной эффективности терапии.

Физическая нагрузка умеренной интенсивности и интеллектуальные нагрузки, так же как и социальная активность, способствуют сохранению когнитивных функций. В работе J. Siette et al. (2013) [13] было показано, что физические нагрузки замедляли старение головного мозга крыс. У животных восстанавливались нейрональные связи гиппокампа, которые до этого дегенерировали от малоподвижного образа жизни в период старения. У человека физическая активность также способна замедлять снижение когнитивных функций, в т. ч. при болезни Альцгеймера [14]. Интеллектуальные нагрузки также способны замедлять снижение когнитивных функций. В исследовании J. Varghese et al. (2006) [15] было показано, что у людей старше 75 лет наличие хобби и увлечений на 1/3 уменьшало риск развития анамнестических расстройств на фоне умеренного когнитивного снижения.

В ряде исследований продемонстрированы изменения нейрофизиологических параметров при дополнении обычной физической нагрузки каким-либо когнитивным заданием [16], поэтому особенно полезны прогулки по новым маршрутам, прогулки с собеседником или прогулки с выполнением какого-либо умственного задания.

Коррекция нарушения слуха и зрения также является важным подспорьем в борьбе с прогрессированием когнитивных расстройств, т. к. сенсорная депривация способствует усилению когнитивного дефицита вплоть до развития деменции. Поэтому своевременная консультация сурдолога с подбором слухового аппарата и офтальмологическое лечение могут положительно сказаться на когнитивной функции пациента [17].

Простые упражнения для поддержания когнитивных функций могут быть следующими: настольные игры, смена руки при чистке зубов, чтение вслух, аудиокниги, новая обстановка, изучение иностранных языков, изменение привычного порядка действий, имитация «мнимой слепоты», чтение журналов, употребление разнообразных блюд, разнообразие в одежде.

Медикаментозное лечение Нейропротекторы в лечении ХИГМ

Важное место в лечении ХИГМ занимает терапия нейропротекторами – препаратами, призванными улучшать функцию и восстанавливать целостность клеток головного мозга. В течение длительного времени сформировались группы препаратов, направленные на коррекцию различных звеньев патогенеза когнитивных расстройств при ХИГМ.

Препараты, влияющие на нейротрансмиттерные системы

Препараты, влияющие на нейротрансмиттерные процессы при когнитивной дисфункции, как правило, направлены на коррекцию ацетилхолинергического дефицита или регуляцию работы глутаматергических рецепторов [18].

Холинергические препараты назначаются для коррекции холинергического дефицита, который развивается при сосудистой патологии головного мозга из-за поражения перивентрикулярной зоны, где проходят основные ацетилхолинергические пути головного мозга [8]. Эта зона раньше всего страдает в результате сосудистой лейкоэнцефалопатии. Ацетилхолинергическая недостаточность приводит к снижению когнитивной функции, а также лежит в основе бесцельной двигательной активности, нарушения цикла «сон – бодрствование». Наибольшая эффективность этих препаратов доказана при возрасте



больных старше 75 лет и при более выраженной атрофии гиппокампа. Возможно, это связано с тем, что при нейродегенеративных и смешанных заболеваниях головного мозга эти препараты более эффективны, чем при «чистой» сосудистой патологии на фоне ХИГМ [19]. К таким препаратам относятся вещества, усиливающие синтез ацетилхолина и его выброс: цитиколин, холина альфосцерат, ингибиторы холинэстеразы.

Глутаматергические препараты (мемантин и т. д.) назначаются для регуляции работы глутаматергических рецепторов головного мозга. Глутамат – это возбуждающий аминокислотный нейротрансмиттер головного мозга, который опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. Снижение уровня глутамата усугубляет нарушения способности к обучению и памяти. Препараты,



Рисунок 1. Метаболизм глюкозы

регулирующие работу глутаматергических рецепторов, применяются при лечении сосудистой деменции, деменции при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях.

Регуляторы метаболизма гамма-аминомасляной кислоты (гопантеновая кислота, никотиноил

гамма-аминомасляная кислота, пирацетам и т. д.) применяются для воздействия на тормозной нейромедиатор – гамма-аминомасляную кислоту. Задача этой группы препаратов заключается в улучшении общего метаболизма в нервной ткани и общей антигипоксической активности.

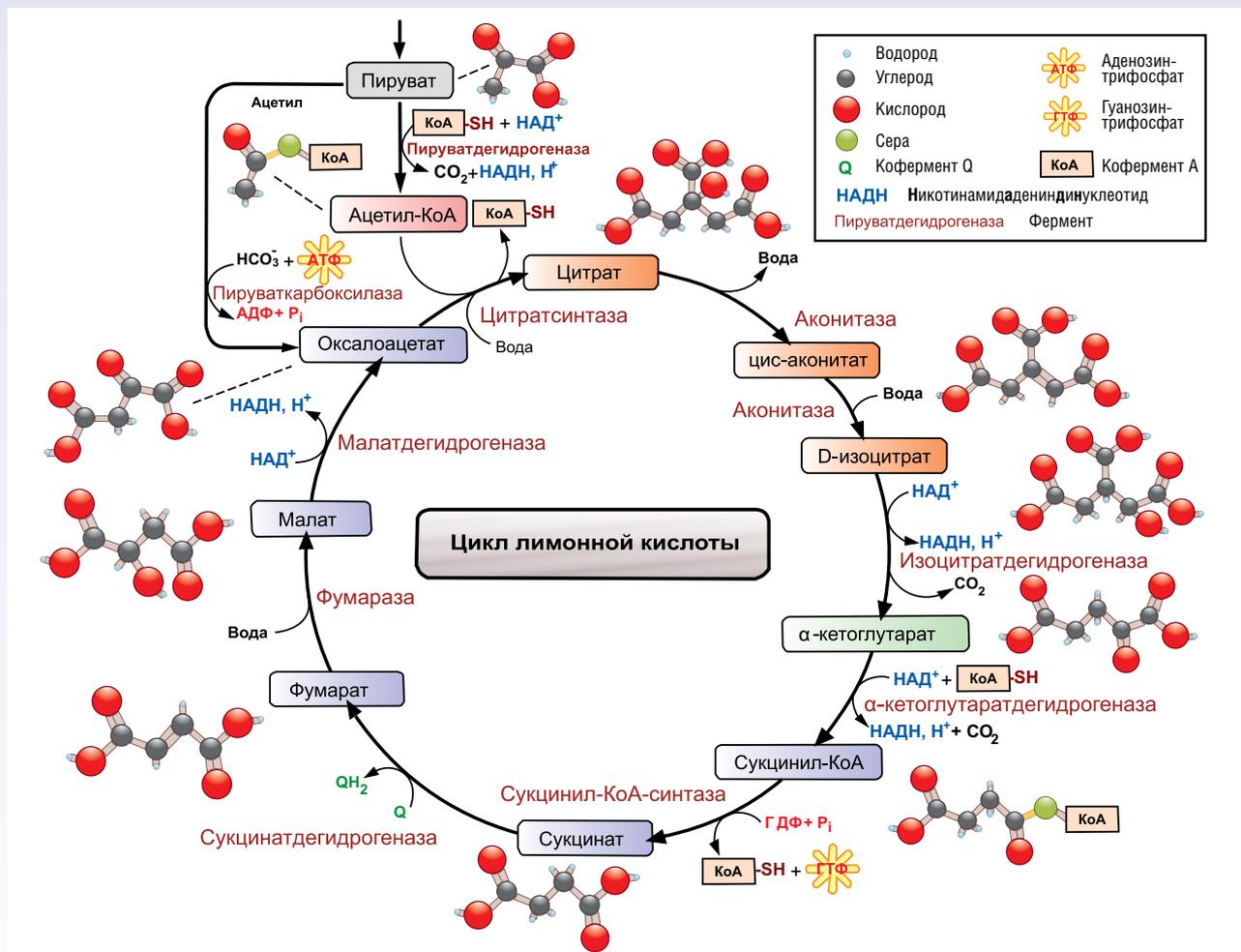


Рисунок 2. Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

Препараты с метаболическим и антигипоксическим действием

Большая группа препаратов с метаболическим и антигипоксическим действием предназначена для коррекции энергетических процессов, связанных с утилизацией кислорода и глюкозы и получением аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). При нормальном метаболизме головной мозг из одной молекулы глюкозы получает 38 молекул АТФ (рис. 1) при прохождении последовательных реакций: аэробного гликолиза, цикла окисления трикарбоновых кислот (цикл Кребса) (рис. 2) и окислительного фосфорилирования. Современные нейрометаболики и антигипоксанты являются донаторами отдельных компонентов или стабилизаторами ферментов для этих процессов.

Препараты сукцината (этилметилгидроксипиридина сукцинат, янтарная кислота) являются донаторами цикла Кребса на этапе превращения сукцинил-КоА – сукцинат – фумарат.

Препараты, снижающие метаболизм жирных кислот (мельдоний), ингибируют фермент гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижают синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны и, таким образом, сдвигают энергетический обмен в сторону аэробного гликолиза.

Комбинированные препараты могут содержать комбинацию янтарной кислоты и витаминов группы В, которые также участвуют в качестве коферментов в энергетическом обмене и синтезе белков.

Препараты с нейротрофическим действием

Данная группа содержит препараты, представляющие собой преимущественно **аминокислотные и белково-пептидные комплексы, полученные из головного мозга животных**. Эти препараты содержат вещества, которые принимают участие в синтезе белков и

нейромедиаторов в головном мозге: лизат, содержащий комплекс нейропептидов головного мозга свиньи, комплекс полипептидов из головного мозга эмбрионов свиней, комплекс полипептидных фракций головного мозга крупного рогатого скота.

Препараты с вазоактивным и реологическим действием

Одна из самых старых групп препаратов для лечения сосудистых заболеваний головного мозга – это вазоактивные препараты. Цели этих препаратов – улучшение кровоснабжения головного мозга за счет расслабления гладкомышечной стенки артериол и улучшение его микроциркуляции.

Этот эффект может быть достигнут с помощью препаратов **растительных алкалоидов**, таких как винпоцетин – производное алкалоида растения барвинок малый, который обладает эффектом антагониста Ca^{2+} -каналов. Расширение сосудов головного мозга не вызывает вазодилатации в других сосудистых бассейнах организма. Осуществляет нормализацию гемодинамики в сосудах крупного и среднего калибра, а также в зонах артериовенозного перетока. Нормализует тонус артерий и вен. Еще один препарат вазоактивного действия – дигидроэргокриптин, производное алкалоида спорыньи, обладает ингибирующим воздействием на $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторы и улучшает кровообращение в головном мозге.

Селективным блокатором Ca^{2+} -каналов, преимущественно тропным к сосудам головного мозга, является циннаризин. Этот препарат структурно близок к урапидину и усиливает действие антигипертензивных и сосудорасширяющих препаратов. Препарат может усиливать экстрапирамидные расстройства, поэтому должен применяться с особой осторожностью у пациентов с болезнью Паркинсона, тремором.

Альфа-адреноблокирующее действие оказывает ницерголин, вызывая, кроме того, миотропное спазмолитическое действие на резистивные сосуды, в особенности

головного мозга и конечностей. У больных с АГ может вызвать постепенное умеренное снижение давления. В связи с этим у препарата имеется ряд противопоказаний, связанных с заболеваниями сердца и сосудов: артериальная гипотензия, выраженный атеросклероз периферических сосудов, органические поражения сердца, недавно перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, брадикардия.

Ингибирование фосфодиэстеразы и накопление цАМФ – это механизм действия *пентоксифиллина*. Он ведет к вазодилатации и легкому антиагрегантному эффекту, следовательно, оказывая слабое миотропное сосудорасширяющее действие, пентоксифиллин несколько уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и незначительно расширяет коронарные сосуды. Поэтому спектр применения препарата включает в себя и заболевания периферических артерий. Важно помнить, что во время лечения требуется контроль АД, а пациентам с низким и нестабильным АД необходимо уменьшить дозу препарата.

У пожилых пациентов может потребоваться уменьшение дозы пентоксифиллина (повышение биодоступности и снижение скорости выведения). У пациентов с СД, принимающих гипогликемические средства, назначение больших доз может вызвать выраженную гипогликемию. При сочетании с антикоагулянтами необходимо контролировать показатели свертывающей системы крови.

Еще один вазоактивный препарат – *бетагистин* не влияет на кровоснабжение мозга в целом. Этот препарат предназначен для лечения вестибулярных расстройств, так, этот агонист Н1-рецепторов сосудов внутреннего уха и антагонист Н3-рецепторов вестибулярных ядер центральной нервной системы оказывает преимущественно локальное вазодилатирующее действие на сосуды внутреннего уха, поэтому он не предназначен для лечения общих проявлений ХИГМ.



Актовегин – препарат с комплексными эффектами: вазоактивным, нейротрофическим и метаболическим

Актовегин – это препарат, представляющий собой гемодериват крови телят и содержащий в себе более 200 активных компонентов. К ним относятся витамины, аминокислоты, липиды, олигосахариды, пептиды, нуклеозиды, инозитолфосфолигосахариды, а также электролиты (натрий, кальций, фосфор, магний). Сложный и многоступенчатый процесс производства включает 2 этапа ультрафильтрации (молекулярный вес конечного продукта ≤ 5000 Да), в результате чего препарат не содержит белковых молекул и не обладает антигенными и пирогенными свойствами [20].

Метаболический эффект Актовегина обеспечивается несколькими свойствами препарата. Первое – это улучшение поступления в клетку глюкозы, которая в условиях нормального метаболизма является единственным источником энергии для мозга. Инозитолфосфолигосахариды, содержащиеся в Актовегине, активируют инсулин-независимые переносчики глюкозы (GLUT1, GLUT3) и усиливают поступление глюкозы в клетку [21, 22]. На фоне усиления поступления глюкозы и метаболизма повышается и потребление клеткой кислорода [23]. Кроме того, содержащиеся в Актовегине субстраты дыхательных цепей способствуют синтезу АТФ в митохондриях, который складывается из аэробного гликолиза, цик-

ла Кребса и окислительно-фосфорилирования [24].

Ангиопротективный эффект Актовегина заключается в улучшении микроциркуляции без влияния на системный кровоток и АД. Это связано с тем, что Актовегин улучшает метаболическую активность микрососудистого эндотелия, оказывая эндотелиопротекторное действие на уровне всех сосудов микроциркуляторного русла. В исследовательских работах А. А. Федоровича [25, 26] отмечалось, что Актовегин снижает тонус прекапиллярных артериол, а также увеличивает скорость капиллярного кровотока. Результатами этого воздействия стали увеличение плотности капиллярного русла и уменьшение толщины перикапиллярной зоны (рис. 3).

Нейропротективный эффект Актовегина выражается в способности препарата увеличивать выживаемость нейронов за счет снижения уровня маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и образования активных форм кислорода в клетках, причем эти

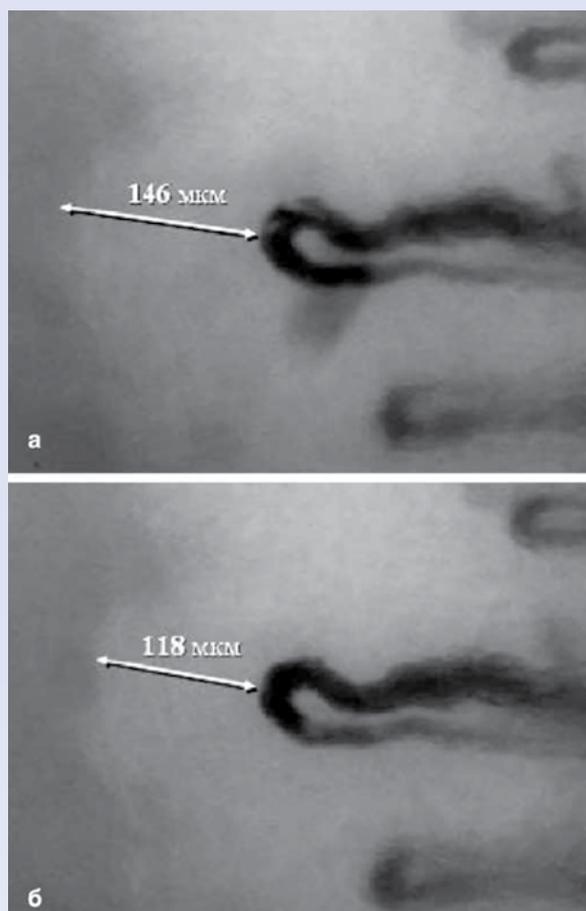
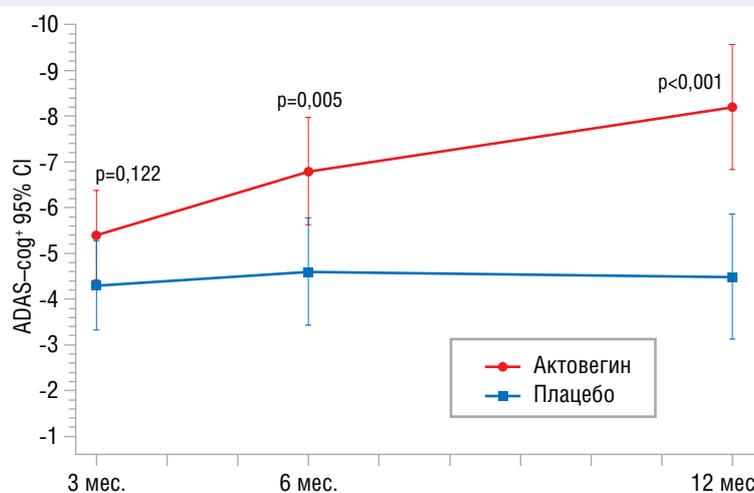


Рисунок 3. Размер перикапиллярной зоны: а – исходный; б – через 2 ч после окончания инфузии Актовегина [25]

эффекты носят четкий дозозависимый характер [27–29].

Эффективность Актовегина в работах *in vitro* подтверждается и клиническими данными. Так, в крупном мультицентровом рандомизиро-



- Средние значения (получены с применением модели ANCOVA) общего балла по шкале ADAS-Cog+ по сравнению с исходными (ITT популяция)
- Отсутствующие показатели ADAS-Cog+ приписаны путем применения подхода LOCF

Рисунок 4. Улучшение по шкале ADAS-Cog+ (средний балл) через 3, 6 и 12 мес. по сравнению с исходным в исследовании ARTEMIDA

ванном исследовании ARTEMIDA проводилось сравнение когнитивной функции у больных, перенесших инсульт и получавших в течение полугода Актовегин в дополнение к стандартной терапии, и у пациентов, получавших плацебо и терапию по стандартной схеме без добавления Актовегина. После 6 мес. терапии было установлено достоверное улучшение когнитивной функции по шкале ADAS-Cog+ ($p=0,005$); разница между группами составила 2,3 балла в пользу препарата Актовегин. Спустя еще 6 мес. после отмены лечения эти различия стали еще более значимыми ($p<0,001$), разница между группами – 3,7 балла. Примечательно, что в группе больных, получавших Актовегин, улучшение когнитивной функции продолжалось и после прекращения терапии, спустя 1 год от начала терапии оно было еще более заметным по сравнению с группой контроля (рис. 4). Кроме того, в целом к 6-му и 12-му мес. количество пациентов с диагнозом «деменция» было на 30% ниже в группе Актовегина, чем в группе плацебо (6-й мес.: 10,5 и 7,3% соответственно; 12-й мес.: 12,7 и 8,7% соответственно). Хотя данные и не достигли статистической достоверности, препарат показал хороший

потенциал в способности предотвращать деменцию у этой категории пациентов [17].

Положительное влияние Актовегина на когнитивные способности и устойчивость внимания больных с ГБ и ИБС было показано в работе А. А. Федоровича и соавт. [30] на примере скорости работы больных с таблицами Шульте. В работе О. Д. Остроумовой [31] и соавт. терапия Актовегином когнитивных нарушений, возникших на фоне АГ, приводила к субъективному и объективному улучшению памяти и внимания, которое сохранялось в течение 6 мес. после окончания приема препарата.

Заключение

Таким образом, проблема старения населения и широкого распространения коморбидности, в т. ч. с наличием ХИГМ, требует мультидисциплинарного подхода, где ведущая роль отводится терапевтам, врачам общей практики и неврологам. Причем нередко своевременная диагностика когнитивных расстройств и начало терапии всецело зависят от настороженности терапевтов и врачей общей практики в отношении ХИГМ в частности и когнитивных расстройств в целом.

При этом терапия подобных расстройств складывается из трех компонентов: лечение основного заболевания, немедикаментозная терапия, направленная на улучшение когнитивных функций, и терапия нейропротекторными препаратами. Среди лекарственных средств с нейропротективными свойствами Актовегин является уникальным препаратом биологического происхождения, который может оказывать множественное воздействие как на микроциркуляцию, так и на клеточные метаболические процессы и регуляцию апоптоза нейронов, в итоге улучшать когнитивные функции больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. С учетом отсутствия влияния на АД и высоким профилем безопасности это создает широкие возможности применения Актовегина в терапии больных ХИГМ.

С учетом изложенного становится понятно, что ранняя полноценная диагностика ХИГМ возможна и крайне необходима, т. к. именно на ранних стадиях заболевания формирование и обеспечение адекватной тактики ведения пациента позволит существенно продлить период его максимальной социальной активности и улучшить качество жизни. ■

Литература

1. Воробьев Р. В., Короткова А. В. Аналитический обзор проблемы здорового старения в странах Европы и Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. doi: 10.21045/2071-5021-2016-51-5-3 [Vorob'yov R. V., Korotkova A. V. Analiticheskij obzor problemy` zdorovogo stareniya v stranax Evropy` i Rossijskoj Federacii // Social`ny`e aspekty` zdorov`ya naseleniya. 2016. doi: 10.21045/2071-5021-2016-51-5-3 (in Russian)].
2. ВОЗ. Всемирный доклад о старении и здоровье. 2015 (Электронный ресурс). URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_rus.pdf?sequence=3 (дата обращения: 01.07.2018) [VOZ. Vsemirny`j doklad o starenii i zdorov`e. 2015 (E`lektronny`j resurs). URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_rus.pdf?sequence=3 (data obrashheniya: 01.07.2018) (in Russian)].
3. Антипенко Е. А., Густов А. В. Хроническая ишемия головного мозга: современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2016. № 19. С. 38–43 [Antipenko E. A., Gustov A. V. Xronicheskaya ishemiya golovnogogo mozga: sovremennoe sostoyanie problemy` // Medicinskij sovet. 2016. № 19. С. 38–43 (in Russian)].
4. Самородская И. В. и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9. № 2. С. 50–54 [Samorodskaya I. V. i dr. Pokazateli smertnosti naseleniya starshe 50 let ot cerebrovaskulyarny`x boleznej za 15-letnij period v Rossii i SShA // Nevrologiya, nejropsixiatriya, psixosomatika. 2017. T. 9. № 2. S. 50–54 (in Russian)].
5. Выговская С. Н., Нувахова М. Б., Дорогинина А. Ю., Рачин А. П. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к оптимальной терапии // РМЖ. 2015. № 12. С. 664–668 [Vy`govskaya S. N., Nuvaxova M. B., Doroginina A. Yu., Rachin A. P. Xronicheskaya ishemiya golovnogogo mozga – ot pravil`noj diagnostiki k optimal`noj terapii // RMZh. 2015. № 12. S. 664–668 (in Russian)].
6. Левин О. С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 4. С. 18–26 [Levin O. S. Kognitivny`e narusheniya pri saxarnom diabete i metabolicheskom syndrome // Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii. 2015. № 4. S. 18–26 (in Russian)].

Полный список литературы вы можете найти на сайте www.rmj.ru «РМЖ», № 7 от 23.07.18.

АКТОВЕГИН®

Торговое название

Актовегин®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма (Инъекции)

Раствор для инъекций 40 мг/мл – 2 мл, 5 мл и 10 мл

Состав

1 мл содержит

активное вещество – депротенинизированного гемодеривата крови телят (в пересчете на сухое вещество)* 40,0 мг

вспомогательное вещество: вода для инъекций

*содержит около 26,8 мг натрия хлорида

Описание

Прозрачный раствор желтоватого цвета

Лекарственная форма (Таблетки)

Таблетки, покрытые оболочкой 200 мг

Состав

Одна таблетка покрытая оболочкой содержит:

активное вещество: депротенинизированный гемодериват крови телят – 200,00 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон – (К90), магния стеарат, тальк

состав оболочки: сахароза, титана диоксид (Е 171), краситель хинолиновый желтый лак алюминий (Е 104), воск горный гликолевый, повидон (К30), макрогол-6000, акации камедь, гипромеллозы фталат, диэтилфталат, тальк

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтовато-желтого цвета, блестящие

Фармакотерапевтическая группа

Прочие гематологические препараты.

Код АТХ В06АВ

Фармакологические свойства

Фармакокинетика (Инъекции) Изучить фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, выведение) препарата Актовегин® невозможно, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. Актовегин® обладает антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин. после парентерального введения. Максимальный эффект отмечается через 3 часа после парентерального и через 2–6 часов после перорального применения.

Фармакокинетика (Таблетки) Изучить фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, выведение) препарата Актовегин® невозможно, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме.

До настоящего времени не обнаружено снижение фармакологического эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например, печеночная или почечная недостаточность, изменения метаболизма, связанные с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

Фармакодинамика

Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон). Актовегин® – антигипоксант, оказывающий три вида эффектов: метаболический, нейропротективный и микроциркуляторный. Актовегин® повышает поглощение и утилизацию кислорода; входящие в состав препарата инозитол фосфолипосахариды положительно влияют на транспорт и утилизацию глюкозы, что приводит к улучшению энергетического метаболизма клеток и снижению образования лактата в условиях ишемии. Активность препарата Актовегин® подтверждена путем измерения увеличенного поглощения и повышенной утилизации глюкозы и кислорода. Рассматривается несколько путей реализации нейропротективного механизма действия препарата.

Актовегин® препятствует развитию апоптоза, индуцированного пептидом бета-амилоида (Aβ25–35).

Актовегин® модулирует активность ядерного фактора каппа В (NF-κB), играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления в центральной и периферической нервной системе.

Другой механизм действия связан с ядерным ферментом поли(АДФ-рибоза)-полимеразой (PARP). PARP играет важную роль в выявлении и репарации поврежденной одноцепочечной ДНК, однако чрезмерная активация фермента может запускать процессы клеточной гибели при таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия. Актовегин® ингибирует активность PARP, что приводит к функциональному и морфологическому улучшению состояния центральной и периферической нервной системы.

Положительными эффектами препарата Актовегин®, влияющими на процессы микроциркуляции и на эндотелий, являются увеличение скорости капиллярного кровотока, уменьшение перикапиллярной зоны, снижение миогенного тонуса прекапиллярных артерий и капиллярных сфинктеров, снижение степени артериоловеноулярного шунтирующего кровотока с преимущественной циркуляцией крови в капиллярном русле и стимуляция функции эндотелиальной синтазы оксида азота, влияющей на микроциркуляторное русло.

Влияние препарата Актовегин® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).

У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройств чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

В ходе различных исследований было установлено, что эффект препарата Актовегин® наступает не позднее, чем через 30 минут после его приема. Максимальный эффект отмечается через 3 часа после парентерального и через 2–6 часов после перорального применения.

Влияние препарата Актовегин® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).

У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройств чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

Показания к применению

В составе комплексной терапии:

- симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменции
- симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий
- симптоматическое лечение диабетической полинейропатии (ДПН)

Способ применения и дозы (Инъекции)

Актовегин®, раствор для инъекций, применяется внутримышечно, внутривенно (в том числе в виде инфузий) или внутриаптечно.

Инструкция по использованию ампул с одной точкой излома:



возьмите ампулу так, чтобы верхушка, содержащая метку, находилась сверху. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз. Отломать верхушку ампулы, надавив на метку.

В зависимости от степени тяжести клинической картины, сначала следует вводить по 10–20 мл препарата внутривенно или внутриаптечно ежедневно; для дальнейшего лечения по 5 мл внутривенно или внутримышечно медленно, ежедневно или несколько раз в неделю. Для инфузионного введения от 10 до 50 мл препарата следует добавить к 200–300 мл основного раствора (изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы). Скорость инфузии около 2 мл/мин.

Для внутримышечных инъекций используют не более 5 мл препарата, который следует вводить медленно, поскольку раствор является гипертоническим.

Постинсультные когнитивные нарушения

В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5–7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев.

Деменция

По 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель.

Нарушения периферического кровообращения и их последствия По 800–2000 мг в сутки внутриаптечно или внутривенно капельно. Продолжительность лечения до 4 недель.

Диабетическая полинейропатия

По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительность от 4 до 5 месяцев.

Способ применения и дозы (Таблетки)

Дозы и способ применения зависят от нозологической формы и тяжести течения заболевания.

Таблетки не разжевывают и запивают небольшим количеством воды перед едой.

Постинсультные когнитивные нарушения

В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5–7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев.

Деменция

По 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 20 недель.

Нарушения периферического кровообращения и их последствия По 1–2 таблетки 3 раза в день (600–1200 мг/день). Продолжительность лечения от 4 до 6 недель.

Диабетическая полинейропатия

По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительность от 4 до 5 месяцев.

Побочные действия

Частота побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Совета международных медицинских научных организаций (CIOMS): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000); не известно (не может быть оценено по имеющимся данным).

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шока).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Редко: крапивница, внезапное покраснение.

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата Актовегин®
- общие противопоказания к инфузионной терапии: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация
- детский возраст до 18 лет.

УТВЕРЖДАЮ

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
№014324, 014325, 014326, 14956
от 11 мая 2018 г.

Лекарственные взаимодействия

Не установлены

Особые указания (Инъекции)

Парентеральное введение препарата следует проводить в стерильных условиях.

Из-за возможности возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить пробную инъекцию (тест на гиперчувствительность).

Особые указания (Общие)

Клинические данные

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ARTEMIDA (NCT01582854), целью которого было изучение терапевтического эффекта препарата Актовегин® в отношении когнитивных нарушений у 503 пациентов с ишемическим инсультом, общая частота серьезных нежелательных явлений и смерти была одинаковой в обеих группах лечения. Хотя частота повторных ишемических инсультов была в пределах ожидаемой в данной популяции пациентов, было зафиксировано большее число случаев в группе, принимавшей препарат Актовегин®, по сравнению с группой плацебо, однако данное различие было статистически незначимым. Взаимосвязи между случаями повторного инсульта и исследуемым препаратом установлено не было.

Применение у пациентов детского возраста

В настоящее время данные о применении препарата Актовегин® у лиц детского возраста отсутствуют, поэтому его применение у данной группы лиц не рекомендуется.

С осторожностью

Беременность и период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период лактации Актовегин® следует применять только в тех случаях, когда терапевтическая польза превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Не установлено.

Передозировка

Нет данных по возможности передозировки препаратом Актовегин®. На основе фармакологических данных никакие дополнительные нежелательные эффекты не ожидаются.

Форма выпуска и упаковка (Инъекции)

По 2, 5 или 10 мл препарата в бесцветные стеклянные ампулы с точкой разлома.

По 5 ампул вкладывают в пластиковую контурную ячейковую упаковку.

По 1 (для 5 мл и 10 мл) или 5 (для 2 мл) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Для ампул объемом 2 мл и 5 мл маркировка наносится на поверхность стекла ампулы или на этикетку, наклеивающуюся на ампулу.

Для ампул объемом 10 мл маркировка наносится на этикетку, наклеивающуюся на ампулу.

Форма выпуска и упаковка (Таблетки)

По 50 таблеток помещают во флаконы темного стекла, завинчивающиеся крышками, снабженные контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и упаковщик

Такеда Австрия GmbH, Австрия
Ст. Питер штрассе 25, 4020 Линц, Австрия/
St. Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия, 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
«Takeda Pharmaceuticals» LLC, 2, Bl. 1, Usacheva street, Moscow, 119048, Russia

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

Представительство компании «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане
ТОО «Такеда Казахстан»

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона: +7 (727) 244-40-04

Номер факса: +7 (727) 244-40-05

Адрес электронной почты: DSO-KZ@takeda.com



Депрессия и воспаление нервной системы: что общего?

Актуальность

Ранее было известно о том, что систематическое воздействие неблагоприятных стрессовых факторов внешней среды способствует неадаптивным поведенческим изменениям, включая повышенную тревожность и депрессию. Повторяющиеся негативные стрессовые влияния изменяют морфологические и функциональные характеристики нейронов областей головного мозга, вовлеченных в эмоциональную и когнитивную деятельность. Среди таких областей особую роль в регуляции индуцированных стрессом поведенческих изменений играют зоны медиальной префронтальной коры и прилежащего ядра (*nucleus accumbens*). При этом различные виды повторяющихся стрессовых влияний редуцируют возбуждающую синаптическую передачу и смягчают вызванный факторами внешней среды ответ пирамидальных нейронов медиальной префронтальной коры. Кроме того, эти изменения сопряжены с укорочением и редукцией нейронных разветвлений наряду с утратой дендритных шипиков. Считается, что указанные нейронные изменения ассоциируются с повторными стресс-индуцированными депрессивными поведенческими расстройствами, такими как ангедония и социальное избегание.

Тем не менее основной механизм, посредством которого повторяющиеся внешние стрессовые влияния вызывают изменения морфологии и активности нейронов медиальной префронтальной коры, а также последующие поведенческие изменения, оставался неясным.

Материалы и результаты исследования

В недавней работе группой японских исследователей были представлены данные о том, что нейровоспаление играет ведущую роль в развитии стресс-индуцированной депрессии. По мнению авторов, новый ракурс понимания вопроса может в будущем стать основой разработки нового класса антидепрессантов. Результаты исследования опубликованы в онлайн-издании «Neuron» 20 июля 2018 г.

В более ранних публикациях описана взаимосвязь между воспалением и развитием депрессивного ответа: возрастание уровня провоспалительных цитокинов в крови пациентов с депрессивными расстройствами, активация микроглии в связи с нейровоспалением у лиц с депрессией, а также высокий уровень депрессивных расстройств среди пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

Исходными положениями нового исследования стали тезисы о том, что психологический стресс, вызванный социальными и экологическими факторами, может спровоцировать различные психические и соматические изменения. При этом умеренные уровни стресса вызовут защитный отклик, в то время как

экстремальный стресс негативно отразится на когнитивном функционировании, вызывая депрессивные, тревожные расстройства, являясь фактором риска в развитии психических заболеваний. В настоящей работе ученые сосредоточили внимание на значимости повторяющихся негативных стрессоров с целью уточнения механизма, который вызывает эмоциональный отклик на повторный стресс.

Оценивая изменения экспрессии генов, вызванные повторным стрессом социального поражения, авторы установили, что повторные стрессовые влияния активировали экспрессию иммунных рецепторов TLR2 и TLR4 (TLR 2/4) в головном мозге. Кроме того, выявлено, что животные с делецией участков гена TLR 2/4 не проявляют социального избегания или крайней тревожности при воздействии повторного стресса. Повторные стрессовые влияния, как правило, вызывают активацию микроглии медиальной префронтальной коры с последующим нарушением реагирования и атрофией нейронов, однако подобные ответы не наблюдались у мышей с дефицитом TLR 2/4.

Затем исследовательской группой был разработан метод выборочного блокирования экспрессии TLR 2/4 в микроглии определенных областей мозга. Блокирование экспрессии TLR 2/4 в микроглии медиальной префронтальной коры позволило нивелировать депрессивные паттерны поведения в ответ на повторные стрессовые влияния. Установлено, что повторный стресс вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL)-1 и фактор некроза опухоли (TNF) в микроглии медиальной префронтальной коры через рецепторы TLR 2/4. При этом депрессивные поведенческие изменения животных устранялись после обработки зон медиальной префронтальной коры антителами, нейтрализующими активные связанные с ними провоспалительные цитокины.

Выводы

Полученные результаты позволили авторам прийти к заключению о том, что повторная социальная депривация способствует активации микроглии медиальной префронтальной коры через рецепторы TLR 2/4. Это вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF, что, в свою очередь, приводит к атрофии и нарушению реагирования нейронов в медиальной префронтальной коре и служит причиной депрессивных моделей поведения.

По мнению исследователей, новые данные демонстрируют важность нейровоспаления в развитии стресс-индуцированной депрессии, указывая на пути разработки антидепрессантов альтернативной направленности.

Kobe University (2018) Neural inflammation plays critical role in stress-induced depression. ScienceDaily, Jul. 19.

Nie X., Kitaoka S., Tanaka K. et al. (2018) The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. Neuron, Jul. 19.

Савельева-Кулик Н.А.

По материалам издания

«Украинский медицинский журнал» www.umj.com.ua

Как улучшить память?

Ранее было известно, что эффективность процессов обобщения информации и перевода ее в долговременную память коррелирует с механизмами сна и изменениями электрического потенциала. В недавнем исследовании, проведенном с участием добровольцев, показана возможность улучшения памяти путем применения неинвазивной технологии стимуляции мозга. Результаты работы, опубликованные в издании «The Journal of Neuroscience» 23 июля 2018 г., расширяют представления о процессах консолидации поступающей информации и, по мнению авторов, могут стать основой разработки стратегий улучшения памяти как у здоровых лиц, так и у пациентов с теми или иными когнитивными нарушениями.

Материалы и результаты исследования

Исходя из положения о том, что механизмы долговременной памяти обусловлены синхронизацией функционирования структур гиппокампа и неокортекса во время сна, в новом исследовании изучали потенциал возрастания эндогенных медленноволновых (Slow-Wave – SW) осцилляций, применяя метод неинвазивной транскраниальной стимуляции переменным током (transcranial alternating current stimulation – tACS). В исследовании приняли участие 16 добровольцев (три из них – женщины), которым было предложено задание, связанное с необходимостью выявить скрытую цель в серии визуализаций. Установлено, что применение неинвазивной методики tACS на фоне тренировочных исследований во время сна способствовало совершенствованию у участников навыков идентификации цели в подобных, однако несколько измененных ситуациях на следующий день по сравнению с отсутствием дополнительной транскраниальной стимуляции. По заключению исследователей, описанные наблюдения свидетельствуют об активации процессов интеграции нового опыта с последующим включением его в механизмы долговременной памяти. Выявлено, что изменения памяти, отмеченные в ночное время, коррелировали с изменениями в нейронных структурах, подвергавшихся транскраниальной электрической стимуляции переменным током. Полученные данные, по мнению исследователей, могут быть использованы в будущем для оптимизации методики транскраниальной электрической стимуляции в дальнейших разработках.

Выводы

Комментируя результаты проведенной работы, ученые отметили, что наиболее важным достижением нового исследования можно считать возможность активации процесса консолидации памяти, не прерывая сон человека, а описанную неинвазивную технологию можно применять при наличии показаний как у здоровых, так и у лиц с когнитивными нарушениями.

Ketz N., Jones A., Bryant N. et al. (2018) Closed-loop slow-wave tACS improves sleep dependent long-term memory generalization by modulating endogenous oscillations. J. Neurosci., Jul. 23 [Epub. ahead of print]. Society for Neuroscience (2018) Overnight brain stimulation improves memory: Non-invasive technique enhances memory storage without disturbing sleep. ScienceDaily, Jul. 23.

Савельева-Кулик Н.А.

По материалам издания

«Украинский медицинский журнал» www.umj.com.ua

Антигипертензивная терапия как профилактика повторного инсульта, деменции и сосудистых событий

Инсульт – вторая по распространенности причина глобальной смертности и одна из ведущих причин утраты количества лет жизни с поправкой на инвалидность (disability-adjusted life years – DALYs). Несмотря на совершенствование профилактики и терапии инсульта в странах с высоким уровнем дохода, число случаев инсульта, количество выживших после заболевания, DALYs вследствие инсульта и летальных исходов, связанных с инсультом, все еще увеличивается во всем мире. Согласно статистике, в 2016 г. диагностировано 13,7 млн случаев инсульта и 5,5 млн летальных исходов по причине этого заболевания, а также утрачены 116 млн DALYs вследствие инсульта.



Пациенты с перенесенным инсультом имеют высокий риск развития повторного заболевания, при этом совокупный риск повышается с 3% в течение первых 30 дней до 40% через 10 лет после первого инцидента. Пациенты с транзиторной ишемической атакой в анамнезе также находятся в группе повышенного риска развития инсульта (от 3% в течение первых 30 дней до 18% – в течение первых 10 лет после события). Кроме того, пациенты с перенесенной транзиторной ишемической атакой имеют совокупный 10-летний риск смертности на уровне 34%, развития сердечно-сосудистых событий – 36%.

Взаимосвязь артериального давления и инсульта

Существуют данные об обратной взаимосвязи между уровнем артериального давления и частотой повторного инсульта, и если эта ассоциация верна, то снижение уровня артериального давления ниже определенных порогов может повысить риск развития повторного инсульта. Кроме того, существуют опасения относительно вреда от снижения перфузии головного мозга в результате нарушения ауторегуляции у пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе, особенно у лиц пожилого возраста, что может быть ассоциировано с повышенным риском развития

деменции. Известно, что все антигипертензивные препараты снижают артериальное давление, а это, в свою очередь, уменьшает дисфункцию эндотелия и, следовательно, снижает риск развития атеросклероза и заболеваний мелких сосудов. Кроме того, различные классы этих лекарственных средств имеют разные локации и механизмы действия, а следовательно, и специфические для каждой группы препаратов эффекты.

Цель, методы и дизайн систематического обзора

В связи с этим ученые Нидерландов провели систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с целью изучения эффектов антигипертензивных препаратов, назначенных по меньшей мере через 48 ч после развития инсульта или транзиторной ишемической атаки, в рамках профилактики повторного инсульта, крупных сосудистых событий и деменции. Вторичной целью стала идентификация подгрупп пациентов, среди которых антигипертензивная терапия оказалась эффективной, а также определение оптимального целевого уровня артериального давления после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки для профилактики повторного инсульта, крупных сосудистых событий и деменции. Результаты этой работы опубликованы 19 июля 2018 г. в Кокрейновской базе данных систематических обзоров (Cochrane Database Systematic Reviews).

Стоит уточнить, что участниками исследования стали пациенты с ишемическим, геморрагическим инсультом или транзиторной ишемической атакой, независимо от наличия артериальной гипертензии. Ученые определили геморрагический инсульт как внутримозговое кровоизлияние, исключая субарахноидальное кровоизлияние. Авторы работы включили в обзор исследования, сравнивающие различные антигипертензивные препараты (независимо от типа, дозировки и пути введения) с плацебо и невмешательством. Ученые также рассмотрели исследования, сравнивающие интенсивные режимы антигипертензивной терапии (определяемые как целевой уровень артериального давления <130/85 мм рт. ст.) со стандартным подходом (целевой уровень артериального давления <140–160/90–100 мм рт. ст.).

Отмечается, что первичным исходом в рамках настоящего систематического обзора стали все случаи повторного инсульта любого типа (фатальные и нефатальные). Вторичные исходы: время до развития повторного инсульта; крупные сосудистые события (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или смерть от любой сосудистой причины); инфаркт миокарда; сосудистая смерть; смерть от всех причин; деменция; ишемический инсульт; геморрагический инсульт.

В общей сложности ученые включили 11 исследований с общим количеством 38 742 участника: 8 исследований антигипертензивных препаратов по сравнению с плацебо или невмешательством, а также 3 исследования интенсивного снижения уровня артериального давления по сравнению с умеренным или стандартным антигипертензивным подходом. Выявлено, что антигипертензивная терапия, инициированная по меньшей мере через 48 ч после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки, снижает риск развития

повторного инсульта, однако отмечена существенная гетерогенность, а также был затруднен предопределенный анализ подгрупп из-за отсутствия исследований, оценивающих эти конкретные подгруппы.

Применение антигипертензивных препаратов также способствует снижению риска сосудистой смертности, но не сокращает время до развития повторного инсульта, а также риск развития крупных сосудистых событий, ишемического или геморрагического инсульта, инфаркта миокарда, деменции или смертности от всех причин. Отмечается, что наибольший эффект снижения риска развития повторного инсульта выявлен в группе испытуемых, применявших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или диуретики. Выявлено, что интенсивное снижение уровня артериального давления не сокращает время до развития повторного инсульта, не снижает риск развития повторного инсульта, крупного сосудистого события, ишемического инсульта, инфаркта миокарда, сосудистой смерти или летального исхода по какой-либо причине, а также деменции, но снижает риск развития геморрагического инсульта. Тем не менее исследователи отметили благоприятную тенденцию интенсивного снижения уровня артериального давления в отношении исходов крупных сосудистых событий, повторного инсульта, а также времени до развития повторного инсульта.

Ученые акцентируют внимание, что первичный анализ основан на данных 35 110 участников, при этом вторичные исходы оценены в большой их подгруппе, за исключением деменции, которую оценивали среди относительно небольшого количества участников (n=6671). Авторы работы идентифицировали только три исследования (3632 участника), которые сравнивали разные целевые уровни артериального давления, и наибольшее из этих исследований включало только участников с лакунарным инсультом в качестве показателя. Поэтому многие вопросы относительно оптимального целевого уровня артериального давления после перенесенной транзиторной ишемической атаки или инсульта остаются без ответа.

В заключение исследователи пришли к выводам, что полученные результаты поддерживают применение антигипертензивной терапии пациентами с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой для снижения риска развития повторного инсульта. Существующие доказательства получены в основном из исследований, посвященных изучению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или мочегонных средств. Тем не менее нет конкретных выводов относительно оптимального целевого уровня артериального давления у пациентов после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки на основании имеющихся данных.

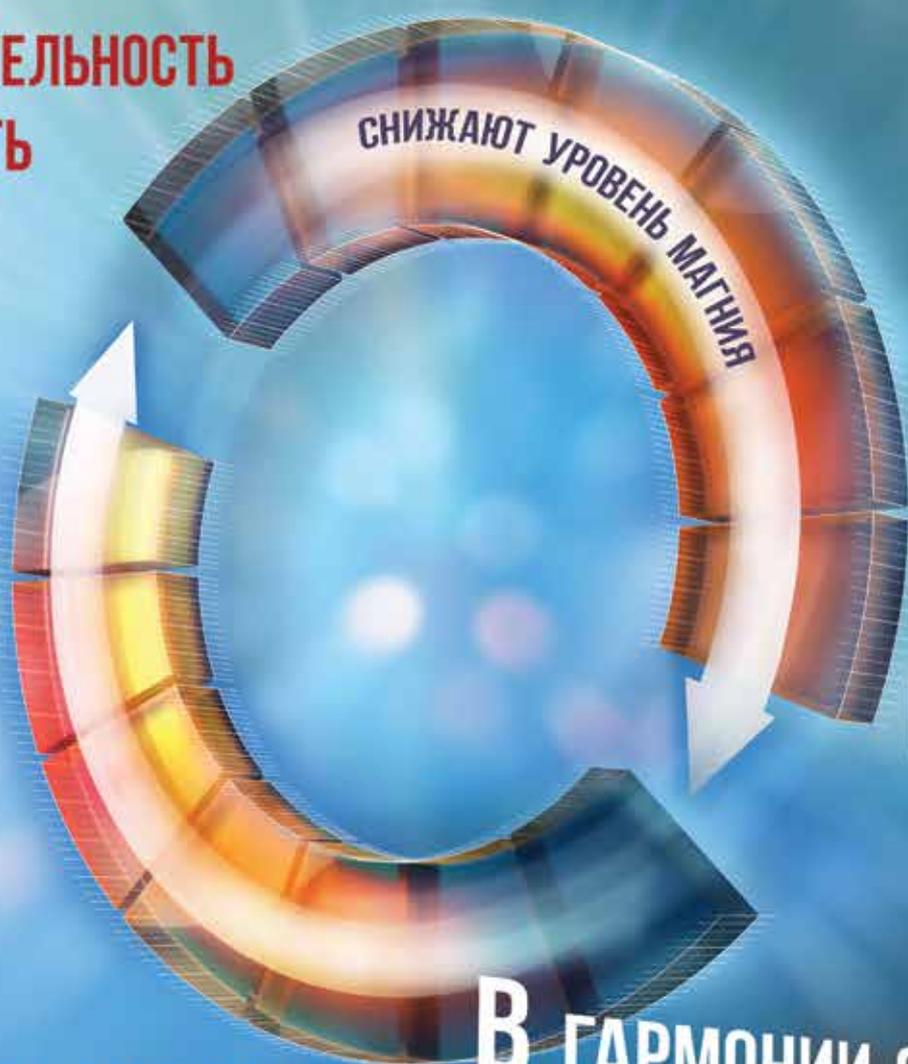
Zonneveld T.P., Richard E., Vergouwen M.D. et al. (2018) Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Jul 19, 7: CD007858.

Мартышин О.О.

По материалам издания

«Украинский медицинский журнал» www.umj.com.ua

**Раздражительность
Нервозность
Усталость**



Магний

МАГНЕ В₆® ПРЕМИУМ

В ГАРМОНИИ С СОБОЙ!

ВОСПОЛНЯЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ:

- УМЕНЬШИТЬ ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ,
- СНИЗИТЬ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ,
- УМЕНЬШИТЬ НЕРВОЗНОСТЬ,
- УСТРАНИТЬ СПАЗМЫ МЫШЦ,
- СНЯТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СПАЗМЫ,
- СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА СНА.

Показания к применению:

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Возникновение следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожность, периодическое ощущение усталости, умеренная сонливость;
- признаки соматизированной тревоги в виде желудочно-кишечных спазмов или сердцебиения (без нарушений сердечной деятельности);
- мышечные судороги (например, спазм икроножных мышц), онемение

Способ применения и дозы:

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды. Взрослые и подростки старше 14 лет (с массой тела свыше 50 кг): 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Дети:

Препарат в таблетках не следует назначать детям младше 6 лет. Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела > 20 кг): 5-10 мг/кг/сутки, что составляет 1-2 таблетки в сутки. Лечение проводится до купирования симптомов дефицита магния. Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется. Если симптоматика не исчезла в течение 1 месяца, продолжение приема препарата не рекомендуется.

Беременность и период лактации:

Во время беременности и лактации суточные дозы не должны превышать 250 мг/сут для магния и 25 мг/сут для витамина В6. Рекомендуемая суточная доза - не более 2 таблеток.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/ 1,73 м²)
- одновременный прием с леводопой
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

Особые указания:

ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Побочные явления:

- диарея
- абдоминальная боль
- кожные реакции
- аллергические реакции

Условия отпуска:
Без рецепта

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.



АЛЗЕПИЛ

донепезил
таблетки 5 мг, 10 мг

...для симптоматического
лечения болезни
Альцгеймера



Показания к применению:

Симптоматическое лечение болезни Альцгеймера легкой или средней тяжести

Способ применения и дозы:

Препарат следует принимать внутрь вечером перед сном. Взрослым и пожилым пациентам препарат назначают в начальной дозе 5 мг 1 раз в сутки. Прием в начальной дозе 5 мг следует продолжать в течение 1 месяца, чтобы оценить ранний клинический эффект терапии и достичь равновесной концентрации донепезила.

Через месяц при необходимости можно увеличить до 10 мг в сутки (в 1 прием).

Рекомендуемая максимальная суточная доза 10 мг.

Побочные действия:

► тошнота ► диарея ► головная боль ► анорексия
► галлюцинации ► возбуждение ► агрессивное поведение
► кошмарные сновидения ► обмороки ► головокружение
► бессонница ► утомляемость ► рвота ► расстройство желудка ► недержание мочи ► сыпь ► кожный зуд ► мышечные спазмы ► боль различной локализации

Противопоказания:

► гиперчувствительность к донепезилу, производным пиперидина и другим компонентам препарата
► беременность и период лактации
► детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия:

Кетоконазол и хинидин, ингибиторы СYP3A4 (итраконазол, эритромицин) и 2D6 (флюоксетин), подавляют метаболизм донепезила. Индукторы ферментов (рифампицин, фенитоин, карбамазепин и этанол) могут снижать уровень донепезила. Алзепил может взаимодействовать с препаратами, обладающими антихолинергической активностью.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией.

Алзепил обладает синергическим действием при одновременном приеме с сукцинилхолином, другими миорелаксантами или антагонистами холинергических рецепторов и бета-блокаторов, которые оказывают влияние на проводимость сердца. При одновременном применении Алзепила с другими холиномиметиками и четвертичными антихолинергическими препаратами, такими как гликопирролат, описаны случаи атипичных изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Особые указания:

Алзепил может усиливать сукцинилхолиновый тип мышечной релаксации при проведении общей анестезии. Препарат с осторожностью применяют при нарушениях ритма сердца.

Особую осторожность следует соблюдать при назначении препарата больным бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями легких в анамнезе.

Не следует принимать Алзепил одновременно с другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы, агонистами или антагонистами холинергической системы

Применение в педиатрии:

Безопасность и эффективность применения Алзепила у детей не изучалась, поэтому препарат не назначается этой категории пациентов.

Беременность и период лактации:

Отсутствуют достаточные данные о применении донепезила при беременности и в период лактации

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:

Деменция альцгеймеровского типа может сопровождаться нарушением способности управлять автомобилем или другими механизмами.



ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
Представительство в Казахстане
050060, г. Алматы, ул. Жарокова, 286 г,
тел.: (727) 247 63 33, 247 63 34, факс (727) 247 61 41

PK-ЛС-5-№015770
от 20.03.2015 г. до 20.03.2020 г.
PK-ЛС-5-№015771
от 20.03.2015 г. до 20.03.2020 г.