

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Невротические,
связанные со стрессом,
соматоформные
расстройства**

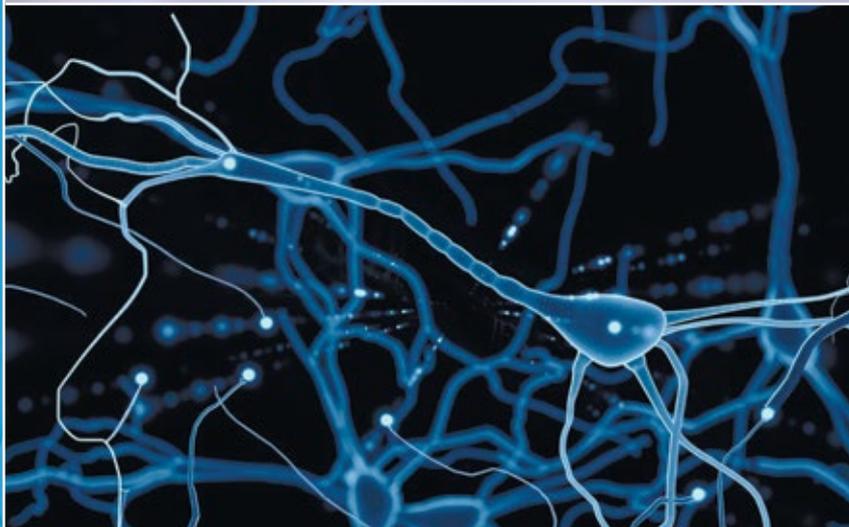
**Рассеянный склероз:
европейские рекомендации
ECTRIMS/EAN 2018 г.**

**Вестибулярное
головокружение и атаксия
в неотложной неврологии**

**Современные подходы
к патогенезу, диагностике
и лечению хронической
боли.**

**Поражение нервной
системы при сахарном
диабете: точка зрения
невролога**

**На приеме пожилой
пациент: похожие жалобы,
но разные диагнозы**



№3 (114), 2019

**Неврология
Психиатрия**



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

Уважаемые коллеги!

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

Этот номер мы начинаем с Клинических рекомендаций диагностики и лечения невротических, связанных со стрессом соматоформных расстройств.

В Рубрике «События и Комментарии» мы освещаем VIII научно-практическую конференцию с международным участием «Кайшибаевские чтения». Главная цель конференции – дать возможность участникам увидеть живое обсуждение реальных проблем и представляемых разработок. На конференции состоялся ряд симпозиумов. Первый из них был посвящен болезни Паркинсона (БП). Вторым симпозиумом – рассеянному склерозу (РС).

Современный мир фармакотерапии представлен многообразной гаммой комбинированных препаратов, обладающих более широкими возможностями чем их предшественники, для лечения таких заболеваний, как рассеянный склероз, сосудистая деменция, мигрень, головокружение. Все препараты пользуются заслуженным успехом у врачей и пациентов, так как активные вещества, входящие в их состав, усиливают терапевтическое действие и смягчают побочные эффекты. Наиболее важным это представляется в лечении неврологических заболеваний, потому что нервная система человека является одним из самых сложно устроенных и недостаточно познанных творений природы. Однако надо помнить, что лучшим лекарством является своевременная диагностика.

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. Недостаточность витамина D является независимым фактором риска не только инфаркта миокарда, но и ишемического инсульта. И наоборот, достаточная обеспеченность витамином D – фактор здорового долголетия. Статья «Систематический анализ анти тромботических эффектов витамина D в неврологии» показывает, что адекватная обеспеченность организма витамином D является одним из факторов здорового долголетия.

В Клубе Неврологов приведены современные представления о диабетической невропатии (ДН), даны рекомендации для врачей, которые позволяют своевременно выявить диабетическое поражение нервной системы и (или) сосудов головного мозга у пациентов. Рассмотрены направления лечения ДН.

Увеличение в последние десятилетия доли пожилых людей делает проблему когнитивных нарушений (КН) чрезвычайно актуальной. В статье «На приеме пожилой пациент: похожие жалобы, но разные диагнозы» подробно рассматриваются причины КН, представлены различия между КН и болезнью Альцгеймера. Обсуждается значение в патогенезе КН артериальной гипертензии и сахарного диабета. В зависимости от причины КН используются различные подходы к их терапии.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

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

С уважением, Дуйсева Гульмира



Учредитель:

ООО «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. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абseitова 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)
Нургушаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:

к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судакон 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. Сапиева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Невротические, связанные со стрессом соматоформные расстройства 6

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

VIII научно-практическая конференция с международным участием «Кайшибаевские чтения» 15

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Роль ингибитора МАО-В разагилина в лечении болезни Паркинсона. *О.С. Левин, О.В. Бабкина* 20

Рассеянный склероз: европейские рекомендацииECTRIMS/EAN 2018 г. *М.С. Марчук* 29

Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В₁₂.
А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, Р.М. Алёхина, И.С. Ежова, И.В. Золкина, Е.О. Лошкарева 36

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Возможности применения фиксированной комбинации пираретама и циннаризина в неврологической практике. *Н.В. Титова* 46

Вестибулярное головокружение и атаксия в неотложной неврологии.
Н.В. Антикеева, А.М. Долгов 56

Келтикан в терапии периферических нейропатий 61

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Синдром хронической усталости: патогенез и диагностика. *А.А. Мельник* 64

Систематический анализ антитромботических эффектов витамина D в неврологии.
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Г.С. Кайшибаева 68

Запоры у детей: взгляд невролога. *В.М. Студеникин* 78

Ризатриптан в лечении мигрени 84

ОБЗОРЫ

Современные возможности повышения качества жизни пациента 95

Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность? *Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова* 99

Применение комбинированного препарата Гамалате-В6 при функционально-органических заболеваниях нервной системы у детей и взрослых (обзор литературы и личные наблюдения).
С.К. Евтушенко, Д.А. Филимонов, О.С. Евтушенко, И.О. Евтушенко, Е.А. Савченко, А.В. Морозова 105

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Роль магния в процессах нейропротекции и нейропластичности.
Е.С. Акарачкова, С.В. Вершинина 114

Поражение нервной системы при сахарном диабете: точка зрения невролога. *О. В. Колоколов* 119

Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «Круглого стола»). *В.А. Парфенов, С.А. Живолупов, В.В. Захаров, Л.А. Белова, О.В. Лагода, Р.Г. Есин, Н.В. Вахнина, И.Н. Самарцев* 127

Динамика постинсультного когнитивного дефицита и основные факторы, которые на нее влияют. *Е.А. Коваленко, А.Н. Боголепова* 135

На приеме пожилой пациент: похожие жалобы, но разные диагнозы. *Е.А. Катунина* 142

НОВОСТИ 151

Информационное письмо

Ғылыми-практикалық
орталығы
«Смағұл Қайшыбаев
атындағы Неврология
Институты»



Scientific Practical
Center
«Institute of
Neurology named
after
SmagulKaishibayev»

Уважаемые коллеги!

Мы рады сообщить вам о проведении в г. Алматы Первой международной междисциплинарной конференции, посвященной вопросам диагностики и терапии различных болевых синдромов – «Manage Pain Казахстан».

Приглашаются к участию врачи-неврологи, терапевты, врачи общей практики, ревматологи, травматологи, онкологи и все, кто по роду профессиональной деятельности оказывает помощь пациентам с болью.

«Manage Pain» («Управляй болью!») является совместным образовательным проектом Европейской лиги борьбы с болью (EULAP), Ассоциации междисциплинарной медицины (АММ) и Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. Цель проекта – распространение среди врачей передовых знаний по проблеме боли, улучшение коммуникации между врачами различных специальностей, занимающихся проблемой боли, а также международный обмен опытом по организации помощи и лечению пациентов, страдающих различными болевыми синдромами.

К участию в конференции будут привлечены ведущие международные эксперты по медицине боли.

Открытие проекта будет проводиться при участии директора проекта «Manage Pain» («Управляй болью!»), исполнительного директора Ассоциации Междисциплинарной Медицины, д.м.н, профессора, заведующего кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова - Данилова Алексея Борисовича.

Дата и место проведения
конференции

**18 мая 2019 года
(суббота)**

Дом приемов по адресу:
г. Алматы,
ул. Курмангазы, 44.

Время работы
конференции
08.00-19.00.

Дополнительная
информация и программа
мероприятия на сайте
Института неврологии
имени Смагула Кайшибаева
www.neurokz.org.

Клинический протокол диагностики и лечения: Невротические, связанные со стрессом соматоформные расстройства

Одобрено Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Протокол №49 от 12 декабря 2018 года

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10

Код	Название
F43.1	Посттравматическое стрессовое расстройство.
F43.2	Расстройство приспособительных реакций адаптации.
F45.0	Соматизированное расстройство (соматизация).
F45.1	Недифференцированное соматоформное расстройство.
F45.2	Ипохондрическое расстройство.
F45.3	Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (нейроциркуляторная астеня).
F45.4	Устойчивое соматоформное болевое расстройство.
F48.0	Неврастения.
F48.1	Синдром деперсонализации-дереализации.

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2018 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ВВК – военно-врачебная комиссия
в/м – внутримышечно
в/в – внутривенно
ГМ – головной мозг
КТ – компьютерная томография
ЛС – лекарственные средства
МЗ – министерство здравоохранения
МСЭК – медико-социальная экспертная комиссия
РК – Республика Казахстан
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СПЭК – судебно-психиатрическая экспертная комиссия
ЭПО – экспериментально-психологическое обследование

1.4 Пользователи протокола: психиатры-наркологи, психотерапевты, врачи общей практики.

1.5 Категория пациентов: взрослые, дети, беременные.

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.

1.8 Определение: Невротические, связанные со стрессом соматоформные расстройства – группа психических расстройств, отражающая срыв механизмов психологической адаптации и клиническая картина которых ограничена личностным и невротическим психопатологическими регистрами [1, 8].

1.9 Классификация: нет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**

Диагностические критерии [1, 8–10]

Жалобы: на ухудшение психического состояния, возникшее после воздействия стрессового фактора.

Анамнез:

- информация о воздействии стрессового фактора;
- появление симптомов непосредственно после воздействия стрессового фактора;
- отражение характера стрессового воздействия в высказываниях пациентов и их родных.

Для диссоциативных расстройств:

- отсутствие в анамнезе физического расстройства, которое могло бы объяснить симптомы, характеризующие данное расстройство.

Физикальное обследование: нет.

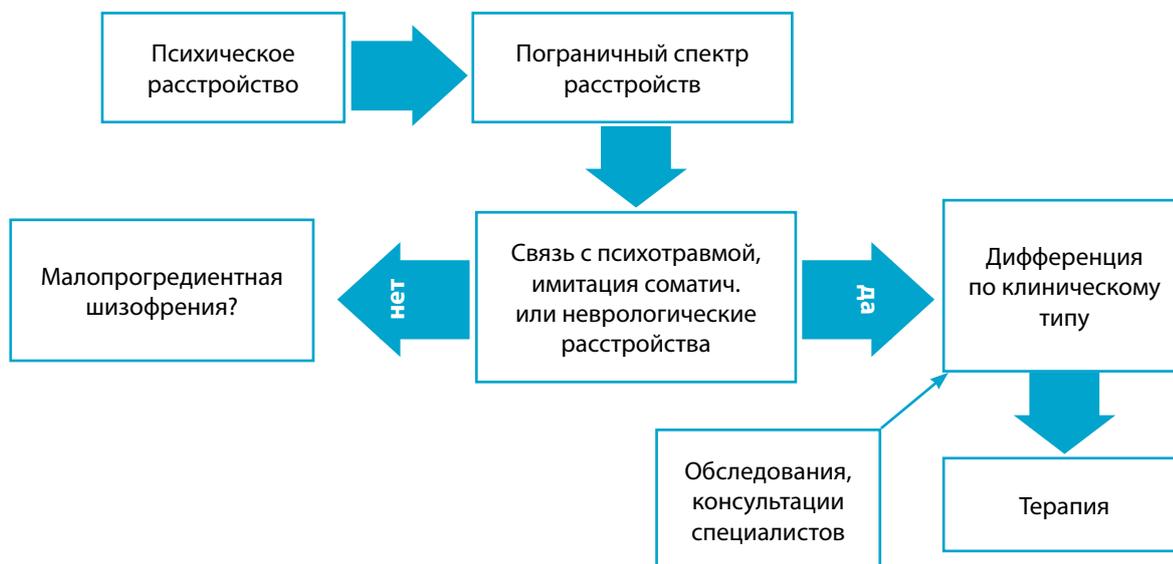
Лабораторные исследования: нет.

Инструментальные исследования: нет.

Показания для консультации специалистов:

- консультация терапевта/педиатра – исключение соматических заболеваний;
- консультация психолога (ЭПО) – для поступивших впервые в жизни или впервые в текущем году – необходимость оценки качественных параметров психических функций (для уточнения диагноза, оценки прогноза и эффективности терапии);
- для иных категорий пациентов – по решению лечащего врача;
- консультация невропатолога – исключение текущих неврологических расстройств;
- консультация гинеколога – исключение гинекологических расстройств;
- консультации иных узких специалистов – сопутствующие соматические заболевания и/или патологические состояния

2.1 Диагностический алгоритм: (схема)



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Сенестопатическая шизофрения	Пограничный спектр психопатологических расстройств	Клинический осмотр; ЭПО	Склонность к ипохондрическому бредообразованию, нарастание негативной симптоматики; Часто – отягощенная наследственность по психическим заболеваниям

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

Амбулаторный этап является ключевым этапом оказания психиатрической помощи

Стратегическая цель – превенция регоспитализаций, трудовая и социальная компенсация (реконвалесценция).

Общие принципы – монотерапия антипсихотиком, удобство применения и непрерывность терапии для

пациента, мониторинг эффективности и безопасности терапии, превенция госпитализаций, психообразование и психореабилитация.

Немедикаментозное лечение

Комплаенс – терапия, различные виды психотерапии, трудотерапия.

Медикаментозное лечение [4–7, 9, 12–29]

Антидепрессанты – предпочтение необходимо отдавать представителям группы СИОЗС (дулоксетин,

сертралин, флуоксетин, флувоксамин, миртазапин, агомелатин*, венлафаксин).

Транквилизаторы – предназначены для устранения тревожных расстройств (диазепам, феназепам, тофизолам, этифоксин**, клоназепам, алпразолам**).

Нормотимические препараты – предназначены

для стабилизации настроения, медикаментозного контроля нарушений биологических ритмов (карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат).

Малые нейролептики – предназначены для коррекции поведенческих нарушений (сульпирид).

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

Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности [28–31]
Антидепрессанты и транквилизаторы		
Дулоксетин ^{2,3} , таблетки	60 мг/сутки внутрь Начальная доза составляет 60 мг 1 раз/сут. С выраженными нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин.) и печени: начальная доза должна составлять 30 мг 1 раз/сут. С 18 лет.	A
Агомелатин ^{*2,3} , таблетки	25–50 мг/сутки внутрь × 1 р. вечером С 18 лет.	A
Венлафаксин ^{1,2} , таблетки	37,5–150 мг/сутки внутрь × 1 раз, при дозе 150 мг/сутки в 2 приема С 18 лет.	A
Амитриптилин ^{2,3} , таблетки, ампулы	25–100 мг/сутки внутрь Дети: с 6 лет до 12 лет – 10–30 мг/сутки или 1–5 мг/кг/сутки дробно. В подростковом возрасте – до 75 мг/сут. – 1–4 раза в сутки.	A
Сертралин ^{2,3} , таблетки	50–100 мг/сутки внутрь за 1–3 приема С 18 лет.	A
Флувоксамин ^{2,3} , таблетки	50–100 мг/сутки внутрь на ночь Дети: с 8 лет – 25–50 мг/сутки.	A
Тразодон ^{1,2} , таблетки	150–300 мг/сутки, внутрь в 3 приема, основную часть суточной дозы рекомендуется принимать перед сном. С осторожностью до 18 лет.	A
Миртазапин ^{1,2} , таблетки	15–30 мг/сутки внутрь с 18 лет.	A
Флуоксетин ^{1,2,4} , таблетки	20–60 мг/сутки внутрь 1–3 раза с 18 лет	A
Этифоксин ^{**1,2} , капсулы	100–150 мг/сутки за 2–3 приема Курс лечения: 4–6 недель. С 18 лет.	A
Диазепам ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 2,5–10 мг/сутки внутрь за 1–3 раза в день. Длительность курса не более 7–10 дней. С 18 лет.	A
Феназепам ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 0,5–1 мг/сутки внутрь.	A
Тофизолам ^{2,3,4} , дневной транквилизатор	50–100 мг/сутки внутрь за 1–3 приема до 300 мг/сутки внутрь	A
Клоназепам ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 0,5–1 мг/сутки за 1–2 приема.	A
Алпразолам ^{**1,2,4} , таблетки	0,125 мг – 2 мг/сутки внутрь за 1–3 приема, до 4 мг/сутки С 18 лет	A

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

** Применение препарата после регистрации на территории РК.

¹ Противопоказан во время беременности.

² Противопоказан в период лактации.

³ Назначение у беременных возможно, если польза оправдывает потенциальный риск.

⁴ Безопасность применения у детей не установлена.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности [28–31]
«Малые» нейролептики		
Сульпирид, таблетки, капсулы	Индивидуальный подбор доз. 200–400 мг/сутки внутрь в 2–3 приема. Дети: старше 6 лет 5 мг/кг/сутки. <i>С осторожностью применять у беременных и в период лактации</i>	A
Амисульпирид	Индивидуальный подбор доз. 50–600 мг/сутки внутрь в 1–3 приема Дети: с 15 лет 50–300 мг/сут. в 1–3 приема	A
Рisperидон	Индивидуальный подбор доз. 0,5–6 мг/сутки внутрь. Дети: с 5 лет. Масса тела менее 50 кг – 0,25–0,75 мг/сутки; Более 50 кг – 0,25–2 мг/сутки	B
Нормотимики		
Топирамат ^{1,2} , таблетки, капсулы	Индивидуальный подбор доз. 50–150 мг/сутки внутрь за 1–3 приема Дети: старше 6 лет 25–100 мг/сут. за 1–3 приема	C
Карбамазепин ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 200–600 мг/сутки внутрь – за 1–3 приема Дети: младше 6 лет – 10–20 мг на 1 кг массы тела 2–3 раза в день. 6–12 лет – 100 мг/сутки 2 раза в день. Старше 12 лет – 100–400 мг/сутки – 2–3 раза в день.	C
Вальпроевая кислота ^{1,2}	Индивидуальный подбор доз. 300–600 мг/сутки внутрь за 1–3 приема Дети: более 17 кг – 30 мг/кг/сутки за 1–3 приема	C
Ламотриджин ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 50–100 мг/сутки внутрь С 18 лет.	C

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

¹ Противопоказан во время беременности.

² Противопоказан в период лактации.

³ Назначение у беременных возможно, если польза оправдывает потенциальный риск.

Хирургическое вмешательство: нет.

Дальнейшее ведение – формирование и укрепление комплаенса, привлечение к трудотерапии, психообразованию, проведение психореабилитации, при необходимости (в случае, если не купируется полностью психопродуктивная симптоматика) – рекомендовать стационарное лечение с согласия пациента.

Индикаторы эффективности лечения:

- общий балл по шкале депрессии Гамильтона не более 9;
- общий балл по шкале тревоги Гамильтона не более 18;
- отсутствие негативной реакции на необходимость приема психотропных средств;
- приверженность больного к терапии.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой (добровольной) госпитализации:

- Психопатологические расстройства психотического и/или непсихотического уровня с дезорганизирующими проявлениями, которые не купируются в амбулаторных условиях;

или

- решение экспертных вопросов (МСЭК, ВВК, СПЭК).

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Психопатологические расстройства психотического и/или непсихотического уровня с дезорганизирующими проявлениями, которые не купируются в амбулаторных условиях.

Принудительная госпитализация без решения суда – наличие психопатологических расстройств и действий, обуславливающих:

- непосредственную опасность для себя и окружающих;
- беспомощность; то есть неспособность самостоятельно удовлетворять основные жизненные потребности, при отсутствии надлежащего ухода;
- существенный вред здоровью вследствие ухудшения психического состояния, если лицо будет оставлено без психиатрической помощи.

Принудительная госпитализация – по определению суда, постановлению следственных органов и/или прокуратора.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [2–3]

Основная цель терапии: купирование психопатологических симптомов, возвращение человека к нормальному эмоциональному состоянию и социальному функционированию.

Принципы лечения:

- помещение в безопасные условия;
- в связи с полиморфизмом и изменчивостью клинической картины, патогенетическая психофармакотерапия, направленная на купирование преобладающего синдрома комплекса, препаратами первого выбора является индивидуальный подбор транквилизаторов, нейролептиков и антидепрессантов;
- психотерапия (различные методы).

5.1 Немедикаментозное лечение

- Комплаенс – терапия, различные виды психотерапии, трудотерапия.

Режимы наблюдения (в зависимости от состояния пациента):

- общий режим наблюдения – круглосуточное наблюдение без ограничения передвижения в отделении;
- режим частичной госпитализации – возможность нахождения в отделении в дневное или ночное время с учетом необходимости его адаптации во внебольничных условиях;
- режим лечебных отпусков – возможность нахождения по решению ВКК вне отделения от нескольких часов до нескольких суток с целью постепенной адаптации к внебольничным условиям, решения бытовых и социальных вопросов, а также оценки достигнутого лечебного эффекта;
- усиленный режим наблюдения – круглосуточное

Перечень основных лекарственных средств:

Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антидепрессанты		
Дулоксетин ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 60 мг/сутки внутрь Начальная доза составляет 60 мг 1 раз/сут. Максимальная доза: 120 мг/сут. в 2 приема. С выраженными нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин.) и печени: начальная доза должна составлять 30 мг 1 раз/сут. С 18 лет.	A
Агомелатин ^{*2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 25–50 мг/сутки внутрь × 1 раз вечером. С 18 лет.	A
Венлафаксин ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 37,5–150 мг/сутки внутрь × 1 раз, при дозе 150 мг/сутки и выше в 2 приема. Максимальная доза – 375 мг/сутки	A
Амитриптилин ^{2,3} , таблетки, ампулы	Индивидуальный подбор доз. 25–150 мг/сутки внутрь, 1–4 в сутки (большая часть дозы на ночь), максимальная доза – 300 мг/сутки, в исключительных случаях до 400 мг/сутки в/м – 10–30 мг/сут. 1–4 раза в сутки, максимальная доза – 150 мг/сутки Дети: от 6 до 12 лет – 10–30 мг/сутки или 1–5 мг/кг/сутки дробно, в подростковом возрасте – до 100 мг/сут. – 1–4 раза в сутки	A
Сертралин ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 50–100 мг/сутки внутрь – 1–2 раза в сутки, максимальная суточная доза 200 мг/сут. С 18 лет.	B

наблюдение и ограничение передвижения за пределами отделения;

- строгий режим наблюдения – круглосуточное непрерывное наблюдение, постоянное сопровождение медицинским персоналом в отделении и за его пределами.

5.2 Медикаментозное лечение [4–7, 9, 12–31]

Медикаментозное лечение включает в себя психотропные препараты различных групп:

Антидепрессанты – предпочтение необходимо отдавать представителям группы СИОЗС (дулоксетин, сертралин, флуоксетин, флувоксамин, мirtазапин, агомелатин*, венлафаксин).

Транквилизаторы – предназначены для устранения тревожных расстройств (диазепам, феназепам, тофизопам, этифоксин**, клоназепам, алпразолам**).

Нормотимические препараты – предназначены для стабилизации настроения, медикаментозного контроля нарушений биологических ритмов (карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат).

Малые нейролептики – предназначены для коррекции поведенческих нарушений (сульпирид).

Малые нейролептики особо показаны в детской и гериатрической практике с учетом их хорошей переносимости. У каждого из вышеперечисленных препаратов есть своя более узкая терапевтическая мишень и назначение препаратов с учетом этого позволяет более прицельно и эффективно воздействовать на психопатологическую симптоматику.

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

** Применение препарата после регистрации на территории РК.

Флувоксамин ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 50–100 мг/сутки внутрь (рекомендуется принимать на ночь), может быть увеличена до 150–200 мг/сут. Максимальная суточная доза – 300 мг. Если доза более 100 мг/сутки, то в 2–3 приема в сутки. Дети: с 8 лет – 25–50 мг/сутки на 1 прием. Максимальная суточная доза составляет 200 мг/сутки, более 100 мг/сутки в 2–3 приема	A
Тразодон ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 150–300 мг/сутки, максимальная 600 мг/сутки внутрь в 3 приема, основную часть суточной дозы рекомендуется принимать перед сном.	B
Миртазапин ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 15–45 мг/сутки внутрь, преимущественно 1 раз на ночь. С 18 лет.	B
Флуоксетин ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 20–60 мг/сутки внутрь Частота приема – 1–3 раза/сутки. Максимальная суточная доза 80 мг/сутки.	A
Этифоксин ^{**1,2} , капсулы	Индивидуальный подбор доз. 100–150 мг/сутки за 2–3 приема. Курс лечения: 4–6 недель. С 18 лет.	B
Атипичные нейролептики		
Арипипразол ^{2,3} , таблетки, таблетки диспергируемые в полости рта	Индивидуальный подбор доз. До 10–15 мг/сутки внутрь × 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 30 мг/сутки. Дети: старше 15 лет – 10–15 мг/сут. × 1 раз внутрь.	B
Рisperидон ^{2,3} , таблетки, раствор для приема внутрь	Индивидуальный подбор доз. 0,5–6 мг/сутки внутрь Максимальная доза 10 мг/сут. Дети: с 5 лет. Масса тела менее 50 кг – 0,25–0,75 мг/сутки; Более 50 кг – 0,25–2 мг/сутки	B
Сульпирид ^{2,3} , таблетки, капсулы	Индивидуальный подбор доз. 200–600 мг/сутки внутрь в 2–3 приема. Дети: старше 6 лет 5 мг/кг/сутки. С осторожностью применять у беременных и в период лактации	A
Амисульприд ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 50–600 мг/сутки внутрь в 1–3 приема. Дети: с 15 лет 50–300 мг/сут. в 1–3 приема	A
Транквилизаторы (анксиолитики)		
Диазепам ^{2,3} , таблет- ки, ампулы	Индивидуальный подбор доз. 2,5–10 мг/сутки внутрь за 1–3 раза в день. В отдельных случаях максимальная разовая доза – 20 мг. Максимальная суточная доза составляет 60 мг/сутки. Дети: от 3 до 5 лет – 0,2–0,5 мг/кг, при необходимости повторяют введение через 10–15 мин.; старше 5 лет: 0,2 мл/кг – 1 мг/кг в/м, при необходимости повторяют через 5–15 мин. Высшая разовая доза для введения детям от 3 до 5 лет не должна превышать 5 мг диазепам, старше 5 лет – 10 мг диазепам. Таблетки, внутрь от 6 лет и старше назначают по 2,5–5 мг. Суточная доза составляет 5–10 мг/сутки. Длительность курса не более 7–14 дней	A
Феназепам ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 0,5–1 мг/сутки внутрь. Максимальная 3 мг/сутки.	A
Тофизопам ^{2,3,4}	Индивидуальный подбор доз. 50–100 мг/сутки внутрь за 1–3 приема до 300 мг/сутки внутрь. С 18 лет.	A
Клоназепам ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 0,5–1 мг/сутки за 1–2 приема. В редких случаях может понадобиться максимальная доза 4 мг/сутки за 2–3 приема.	A
Алпразолам ^{**1,2,4} , таблетки	0,125 мг – 2 мг/сутки внутрь за 1–3 приема, до 4 мг/сутки. С 18 лет.	A

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

** Применение препарата после регистрации на территории РК.

¹ Противопоказан во время беременности.

² Противопоказан в период лактации.

³ Назначение у беременных возможно, если польза оправдывает потенциальный риск.

⁴ Безопасность применения у детей не установлена.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
«Малые» нейрореплетики		
Нормотимики		
Топирамат ^{1,2} , таблетки, капсулы	Индивидуальный подбор доз. 50–150 мг/сутки внутрь за 1–3 приема Дети: старше 6 лет 25–100 мг/сут. за 1–3 приема.	A
Карбамазепин ³ , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 200–600 мг/сутки внутрь – за 1–3 приема Дети: младше 6 лет – 10–20 мг на 1 кг массы тела 2–3 раза в день. Максимальная доза 400 мг/сутки. 6–12 лет – 100 мг/сутки 2 раза в день. Старше 12 лет – 100–400 мг/сутки – 2–3 раза в день.	A
Вальпроевая кислота ^{1,2}	Индивидуальный подбор доз. 300–600 мг/сутки внутрь за 1–3 приема Дети: более 17 кг – 30 мг/кг/сутки за 1–3 приема.	A
Ламотриджин ^{2,3}	Индивидуальный подбор доз. 50–200 мг/сутки внутрь Дети: 12 лет – 25–200 мг в сутки в 2 приема; детям 2–12 лет – 2–15 мг/кг в сутки в 2 приема.	A
Центральный холинолитик		
Тригексифенидил ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 4–8 мг/сутки внутрь Кратность приема – 3–6 раз/сутки.	A

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

¹ Противопоказан во время беременности.

² Противопоказан в период лактации.

³ Назначение у беременных возможно, если польза оправдывает потенциальный риск.

Хирургическое вмешательство: нет.

5.3 Дальнейшее ведение:

После стационарного лечения в случае неполного купирования психопатологической симптоматики на стационарном уровне необходимо консультативное наблюдение на амбулаторном уровне с применением психофармакотерапии и психотерапии.

6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

- общий балл по шкале депрессии Гамильтона не более 9;
- общий балл по шкале тревоги Гамильтона не более 18;
- отсутствие негативной реакции на необходимость приема психотропных средств;
- настроенность больного на продолжение терапии.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Жусупова Эльмира Темержановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии АО «Национальный медицинский университет».
- 2) Сулейменова Айгуль Агабековна – заведующая психосоматическим отделением РГП на ПХВ

«Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК.

3) Бойко Виктория Славовна – врач психиатр высшей категории, врач ординатор психосоматического отделения РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК.

4) Приходько Татьяна Сергеевна – врач психиатр, ординатор психосоматического отделения РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК.

7.2 Указание на наличие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

1) Каражанова Анара Серикказиевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астана».

7.4 Указание условий пересмотра 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) Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК, 2017.
- 2) Международная Классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств (Клинические описания и указания по диагностике). ВОЗ, 1994.

- 3) Приказ МЗ РК №96 от 08.02.2016 «Об утверждении Стандарта оказания психиатрической помощи в Республике Казахстан».
- 4) Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2 издание, переработанное и дополненное. – Москва: «Медицина», 1988.
- 5) Арана Дж., Розенбаум Дж. Руководство по психофармакотерапии. – 4-е изд. – 2001.
- 6) Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: «Восток», 1996 г. – 288 с.
- 7) Яничак Ф. и соавт. Принципы и практика психофармакотерапии. – Киев, 1999. – 728 с.
- 8) Блейхер В.М., Крук И.В. Толковый словарь психиатрических терминов. – Воронеж: НПО «МОДЭК», 1995.
- 9) Руководство по психиатрии / Под редакцией А.С. Тиганова. Т. 1–2. – Москва: «Медицина», 1999.
- 10) Справочник по психиатрии / Под редакцией А.В. Снежневского. – Москва: «Медицина», 1985. – 1.
- 11) Приказ МЗ РК от 20 декабря 2010 года №986 «Об утверждении Правил оказания специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи».
- 12) Национальное руководство по психиатрии / под ред. Т.Б. Дмитриевой. – Москва, 2009. – 993 с.
- 13) Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск 10 / под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. – Москва, 2009. – 896 с.
- 14) Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). А. Хасан, П. Фалкаи, Т. Воброк, Д. Либерман, Б. Глентой, В.Ф. Гаттаз, Х.Ю. Меллер, С.Н. Мосолов и др. / [Электронный ресурс] http://psypharma.ru/sites/default/Miles/stpr_2014-02_sch.pdf
- 15) [Электронный ресурс] www.fda.gov (официальный сайт Управления по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США).
- 16) [Электронный ресурс] www.ema.europa.eu (официальный сайт Европейского агентства лекарственных средств).
- 17) American psychiatric association. Practice guideline for the treatment of Patients With Schizophrenia (Second Edition). – 2004 (Copyright 2010). – 184 p.
- 18) Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. – 2003; 60: 553–564.
- 19) Мосолов С.Н. и соавт. Социальная и клиническая психиатрия. – Т. 20, №3. – 2010.
- 20) Adam J. Savitz et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2016; 19 (7): 1–14.
- 21) Joris Berwaerts et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial // JAMA Psychiatry. – 2015; 72 (8): 830–839.
- 22) Stefan Leucht et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. – 2013; 382: 951–62.
- 23) Bhattacharjee J., El-Sayeh H.G. Aripiprazole versus chlorpromazine for people with schizophrenia and schizophrenia-like psychoses. Cochrane Data base of Systematic Reviews. – 2016; Issue 2. Art. No.: CD012072.
- 24) Bhattacharjee J., El-Sayeh H.G. Aripiprazole versus haloperidol for people with schizophrenia and schizophrenia-like psychoses (Protocol). Cochrane Data base of Systematic Reviews. – 2016. – Issue 2. Art No.: CD012073.
- 25) Joris Berwaerts et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial // JAMA Psychiatry. – 2015; 72 (8): 830–839.
- 26) Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh H.G, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Issue 1. Art. No.: CD006569. DOI: 10.1002/14651858.CD006569.pub5. www.cochranelibrary.com
- 27) Stefan Leucht et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. – 2013; 382: 951–62.
- 28) Expert Rev. Trazodone: properties and utility in multiple disorders. Clin. Pharmacol. – 2011; 4 (2): 181–196.
- 29) David M. Benedek, Matthew J. Friedman, Douglas Zatzick, Robert J. Ursano. Guideline watch (March 2009): Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder. APA practice guidelines. http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/site-wide/practice_guidelines/guidelines/acutestress-disorderptsd-watch.pdf
- 30) American Psychological Association Guideline. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults. Development Panel for the Treatment of PTSD in Adults. Adopted as APA Policy February 24, 2017. <https://www.apa.org/ptsd-guideline/ptsd.pdf>
- 31) <https://diseases.medelemet.com/disease/реакция-на-стресс/14414>

Приложение 1

к типовой структуре Клинического протокола диагностики и лечения

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ



VIII научно–практическая конференция с международным участием «Кайшибаевские чтения»



4–5 октября 2018 г. в Алматы состоялась VIII Научно–практическая конференция с международным участием «Кайшибаевские чтения», посвященная 10–летию Лиги неврологов Казахстана, Научно–практического центра «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева». Ведущие отечественные специалисты–неврологи нашей страны и именитые профессора из Москвы, Санкт–Петербурга, Ярославля, Казани, Симферополя, Нижнего Новгорода представили участникам не только данные последних исследований, но и вытекающие из них практические рекомендации. В приветственном слове академик Торегельды Шарманов, вспоминая выдающегося невропатолога Смагула Кайшибаева, подчеркнул, что С.К. Кайшибаев сформировал высокие критерии отечественной неврологии. Дело отца продолжил Нурлан Кайшибаев, который умело сочетал научно–исследовательскую работу с руководством институтом неврологии им. С. Кайшибаева. Академик Т. Шарманов отметил, что важно после себя оставить имя, добрые дела, учеников. И отец, и сын Кайшибаевы были замечательными учеными, принципиальными и честными людьми. «Кайшибаевские чтения» – это высокая просветительская работа среди специалистов.

Главная цель конференции – дать возможность участникам увидеть живое обсуждение реальных проблем и представляемых разработок. На конференции состоялся ряд симпозиумов. Первый из них был посвящен болезни Паркинсона (БП). Так, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России **Н.В. Титова** (г. Москва) выступила с докладом «Диагностика болезни Паркинсона – фокус на «немоторные симптомы»».

БП – одно из наиболее распространенных (в среднем 100 случаев на 100 000 населения), прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, обусловленное гибелью дофамин-содержащих клеток nigrostriарного пути и нарушением функции базальных ганглиев. Ожидается, что к 2030 г. число пациентов с БП удвоится. До недавних пор БП считалось исключительно двигательным нарушением. Это было связано с тем, что врачи не всегда расспрашивают пациентов о других осложнениях. Механизмы БП можно понять через изучение особенностей и прогрессирования «немоторных» симптомов. Белок альфа-синуклеин образует сгустки – тельца Леви, которые обнаружили не только в нейронах частей мозга, отвечающих за контроль движения, но и по всей коре периферической нервной системы. Некоторые сведения указывают на то, что тельца Леви связаны с «немоторными» проявлениями БП и с повреждениями участков нервной системы, которые зависят от других нейромедиаторов, помимо дофамина. Наличие альфа-синуклеина в разных местах нервной системы может объяснить неоднородность симптомов БП. Первая стадия – нарушения в обонятельной системе: ухудшается восприятие запахов. Стадия плотно связана с последующей деградацией нижней стволовой части мозга, которая приводит к расстройствам сна. Проблемы с движением возникают только на 3 или 4 этапе. На последних ста-

дях, когда тельца Леви достигают коры, когнитивные проблемы перерастают в деменцию. Чтобы оценить динамику в клиническом исследовании, ученым нужно не только поставить диагноз БП на ранних стадиях ее развития, но и необходимо найти надежные количественные биомаркеры, которые отслеживают прогрессирование заболевания.

Второе сообщение доктора Н.В. Титовой касалось подбора терапии при БП. В 1817 г. английский врач Джеймс Паркинсон описал болезнь как дрожательный паралич и выделил основные симптомы, которые и сегодня являются критериями для постановки диагноза: тремор (дрожание) рук/ног в покое, замедленность в движениях, неустойчивость равновесия. В 1919 г. невропатолог Константин Третьяков обнаружил, что в результате болезни из всех структур в мозге больше всего поражается особая черная субстанция – сравнительно небольшая область среднего мозга. Ее нервные клетки производят дофамин, который влияет на определенные отделы мозга, отвечающие за наше желание сесть, встать, протянуть руку. При БП нейроны в черной субстанции гибнут.

Несмотря на то, что БП неизлечима, лечиться нужно обязательно. Без медицинской помощи нарушение может прогрессировать очень быстро. Всего есть 5 стадий БП, в среднем каждая длится около 5 лет, но современные препараты продлевают 3 стадию болезни до 7–8 лет, что позволяет существенно отсрочить возникновение выраженных ограничений двигательной активности у больных. Основная терапия – восполнение дефицита дофамина. Но дать это вещество в чистом виде невозможно, оно не проникает в головной мозг и не доходит до нейронов. Поэтому больному назначают леводопу – предшественник дофамина и тогда человек движется без проблем. Начальные дозы леводопы колеблются от 300–600 мг/сутки. Однако фактически только 1–5% принятой дозы попадает в мозг. Остальное количество метаболизируется на периферии под действием периферической ДОФА-декарбоксилазы-ДДК (90%) и катехол-ометил-трансферазы (10%) в желудочно-кишечном тракте и эндотелии капилляров. В результате в кровяном русле создается избыточная концентрация дофамина, который вызывает аритмию, колебания артериального давления, тахикардию, стенокардию, а также стимулирует не защищенные гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) рецепторы рвотного центра, что проявляется тошнотой, рвотой, потерей аппетита. При добавлении к леводопе ингибитора ДДК карбидопы, бенсеразиды, не проникающих через ГЭБ, уменьшается распад на периферии и количество леводопы, достигающей головного мозга увеличивается в 5–10 раз. Результаты мультицентрового исследования Леводопы/Бенсеразид («Тева», Израиль) показали его высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении различных стадий БП. В исследование было включено 30 пациентов с верифицированным диагнозом БП. Препарат назначали на фоне предшествующей терапии, которая не менялась на всем протяжении исследования. Период наблюдения составлял 12 недель. Для оценки эффективности использовались II–III часть шкалы UPDRS, шкала Хен-Яра, а также глобальное клиническое воз-

действие. Суточная доза подбиралась индивидуально и составляла от 250 до 750 мг, разделенная на 3 приема. В настоящее время терапию молодых пациентов рекомендуется начинать с ингибиторов моноаминоксидазы В и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). Леводопу обычно присоединяют через 3–5 лет. Исключение составляют больные старше 70–75 лет. У них леводопу лучше использовать для начальной терапии, т.к. пожилые хуже переносят комбинации препаратов, повышается риск побочных эффектов. Кроме того, леводопу должна быть препаратом 1 ряда при наличии у больного выраженных когнитивных расстройств.

Второй симпозиум был посвящен рассеянному склерозу (РС). Профессор **А.Н. Бойко** (кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, руководитель центра по демиелинизирующим заболеваниям при Юсуповской больнице, президент РОКИРС (RUCTRIMS) г. Москва, Россия) в своем докладе «Возможности использования анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе» представил данные, характеризующие механизм действия анти-В-клеточной терапии, а также результаты клинических исследований окролизумаба – 1-го препарата из этой группы, разрешенного для применения при РС. В многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что окролизумаб превосходит по эффективности стандарт-терапию РС (высокодозный интерферон бета-1a) в отношении частоты обострений, замедления прогрессирования, уменьшения МРТ-признаков активности заболевания, а также позволяет у 48% пациентов достичь статуса NEDA (отсутствие активности заболевания), обладает приемлемым профилем безопасности и удобством применения (внутривенное введение в дозе 600 мг 1 раз в 6 месяцев). Профессор подчеркнул, что препарат эффективен как при лечении РС с обострениями, так и при первично-прогрессирующем РС.

Профессор **А.С. Жусупова** (заведующая кафедрой невропатологии, психиатрии, наркологии АО «Медицинский университет Астана») ознакомила врачей с современными тенденциями в диагностике и терапии РС. Медико-социальная значимость РС определяется тем, что болезнь является главной причиной инвалидизации лиц молодого возраста (от 20 до 40 лет) и, связанного с этим снижения качества жизни. Некоторыми специалистами выдвигается теория о том, что этиологическим фактором РС является вирусная инфекция. Однако, причинный вирус так и не был выявлен. Существует закономерность, что чем дальше от экватора, тем выше процент заболеваемости. Люди в северных регионах болеют намного чаще (70 случаев на 100 000). Многие исследователи связывают этот факт с недостаточной выработкой витамина Д из-за сниженной инсоляции. По данным статистики в Казахстане от РС страдают примерно 1522 пациента. Причины РС неизвестны. Болезнь не передается по наследству, но близкие родственники больных имеют риск развития заболевания. В последние годы казахстанские неврологи отмечают неуклонную тенденцию к росту заболеваемости РС. Согласно общепринятым Европейским стан-

дартам лечения РС, терапевтическое ведение пациентов заключается в лечении обострений гормональными препаратами и проведение иммуномодулирующей терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), которые относятся к препаратам 1-й линии. В РК пациенты с РС с 2008 г. в рамках ГОБМП получают препараты 1 линии – интерфероны 1b и 1a глатирамер ацетат. Интерфероны уменьшают проникновение активированных Т-лимфоцитов через ГЭБ. Глатирамер ацетат-синтезированный полимер из аминокислот (глутамин, аланин, лизин, тирозин) является единственным средством антиген-специфической терапии. В мире в настоящее время проводятся различные методы лечения – применение пероральных энзимов, нейротрансплантация эмбриональных нервных клеток, трансплантация костного мозга, Т-клеточные вакцины.

Профессор **М.В. Замерград** (кафедра неврологии ФГГБОУПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ (г. Москва, Россия) в своем сообщении «Современные подходы к лечению вестибулярных заболеваний» отметил, что эти расстройства отмечаются у 35% лиц старше 40 лет. Самыми распространенными формами центральной вестибулопатии считаются сосудистые заболевания головного мозга и мигрень-ассоциированное головокружение. По мнению профессора, несмотря на наличие эффективных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения при многих вестибулярных нарушениях зачастую необоснованно часто назначаются всевозможные ноотропные и вазоактивные средства, витамины и пищевые добавки, их комбинации. Большинство подобных средств отсутствует в международных рекомендациях, они не влияют на течение заболевания и могут способствовать хронизации вестибулярного дефицита. Лекарственные препараты, используемые при повреждении вестибулярной системы, делятся на симптоматические и патогенетические. Первые подавляют основные проявления острой вестибулярной дисфункции: головокружение, тошноту и рвоту. Патогенетические средства имеются не для всех вестибулярных расстройств, тем не менее их число и эффективность постепенно растут. Симптоматические препараты делятся на 2 группы: вестибулярные супрессанты (дименгидрат, прометазин, клоназепам, диазепам, лоразепам) и противорвотные средства (тиэтилперазин, домперидон, метаклопрамид, зофран). Докладчик наглядно (на таблицах) и подробно остановился на дозах и побочных эффектах.

Некоторые лекарственные средства применяются в сочетании с вестибулярной реабилитацией (ВР) – специфическая разновидность лечебной гимнастики, направленная на ускорение адаптации к повреждению вестибулярной системы. ВР основана на стимуляции двух главных процессов компенсации: адаптации и системного замещения. Адаптация заключается в способности центральной вестибулярной системы приспосабливаться к рассогласованию информации, поступающей от периферических вестибулярных рецепторов. Замещение же основано на более эффективном использовании сохранившихся сенсорных систем взамен поврежденных.

Например, пациент, страдающий тем или иным вестибулярным нарушением, обучается с большой пользой, используя информацию, поступающую от органов зрения. Лекарственные средства применяются в основном для стимуляции центральной вестибулярной адаптации. Вестибулярная компенсация ускоряется под воздействием бетасерка, парацетама и экстракта Гинкго билоба. Сочетание вестибулярной гимнастики с лекарственным средством способно ускорить вестибулярную компенсацию.

В своем выступлении «Старение мозга. Нейрометаболическая фармакотерапия» д.м.н, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней с курсом нейрохирургии ФПО, декан второго медицинского факультета Медицинской академии им. Георгиевского (г. Симферополь, Россия) отметила, что мозг, как результат длительной эволюции обладает высокой пластичностью, колоссальными потенциальными возможностями, совершенствуется и тренируется в ходе жизни. Продолжающееся увеличение доли пожилой части населения и растущее внимание к возрастозависимым заболеваниям, таким как деменция, дисциркуляторная энцефалопатия, инсульт обуславливают интерес к изучению возрастных изменений мозга.

Понятие «нейрометаболическая фармакотерапия» (НФ) еще не стало общепринятым в современной клинической практике, хотя является отличным по смыслу от таких терминов, как «ноотропная терапия» или «нейропротекторная терапия». А между тем именно НФ должна стать основой направленной фармакологической регуляции на ранних стадиях нарушения мозгового кровообращения и различных возрастозависимых заболеваниях ЦНС. Средства НФ направлены прежде всего на коррекцию внутриклеточных обменных нарушений, сопряженных с возрастом (ослабление биосинтеза белка, энергообеспечение клетки, ее пластических функций, структурно-функциональные изменения нейрональных мембран). Базовыми принципами НФ следует назвать комплексность воздействия и минимизация полипрагматии.

Второй день конференции начался с симпозиума «Практическому врачу: диагностика, лечение, реабилитация и диспансеризация неврологических расстройств». К.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии, психиатрии и инфекционных болезней ГМУ (г. Семей, Казахстан) **Т.В. Каймак** представила материалы по диагностике и возможностям терапии миастенических синдромов и миастении. Автор предложила свой вариант определения миастенического синдрома: это вторичные симптомокомплексы миастеноподобного типа, развивающиеся остро, подостро или хронически на фоне какого-либо основного, чаще аутоиммунного системного заболевания, как правило с определенным вторичным иммунодефицитным состоянием различного подтипа и степени выраженности, с различными типами биохимических дефектов нервно-мышечной передачи. Необходимо включать в схему терапии не только внутривенные, но и подкожные иммуноглобулины, в связи с наличием вторичного иммунодефицитного синдрома и хронического процесса у данных пациентов.

Интерес аудитории вызвала информация о редких (орфанных) заболеваниях. Каждый год последний день февраля отмечается как Международный день редких заболеваний (Rare Disease Day). Он был учрежден в 2008 году Европейской организацией по редким заболеваниям (EURORDIS) и ее координационным органом – Советом национальных альянсов. Редкими заболеваниями в мире страдает около 3% населения. В отличие от более распространенных патологий к этим заболеваниям нет пристального внимания. Между тем специалисты отмечают неуклонный рост числа пациентов. Согласно данным EURORDIS и NORD существует около 7000 редких заболеваний. Среди них есть группа лизосомных болезней накопления. С информацией об одной из них – болезни Фабри (БФ) – выступила **С.В. Копишинская** (врач-невролог, генетик, к.м.н. доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФПКВ НижГМА, г. Нижний Новгород, Россия). БФ – редкое X-сцепленная лизосомальная болезнь накопления, причиной которой является врожденный дефицит α -галактозидазы А (α -gal A). В результате формируется неспособность к катаболизму гликофинголипидов globaltrialceramide (GL-3) и galabiosylceramide, которые накапливаются в лизосомах, способствуя развитию лизосомальных и клеточных дисфункций. БФ наиболее распространенная (после болезни Гоше) лизосомальная болезнь накопления. Гомозиготные мужчины имеют дефектную хромосому, что определяет классический генотип болезни и передает мутантную хромосому только своим дочерям. Женщины гетерозиготны, имеют одну нормальную и одну дефектную хромосому. В половине случаев они передают патологический ген своим потомкам. Гомозиготные мужчины часто имеют характерный внешний вид: выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, западающая переносица. В 70–80% случаев при БФ отмечаются выраженные изнуряющие нейропатические боли в руках и ногах. Болевые кризы часто возникают при перемене погоды, лихорадке, интеркуррентных заболеваниях, физической нагрузке, стрессах. Боли могут иррадиировать в мышцы, абдоминальную область, в суставы. Изнурительный характер болей иногда приводит к суицидальным попыткам. У пациентов с БФ высокий риск развития ишемических инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения. Основными признаками цереброваскулярного поражения являются гемипарезы, дизартрия, нистагм, двоение в глазах и нарушение концентрации внимания. Другие неврологические симптомы: шум в ушах, снижение слуха, головокружения, головные боли, интеллектуальный дефицит, нарушение поведения. Среди больных часты депрессии.

Диагностика БФ начинается со сбора семейного анамнеза, анализа родословной, общеклинических и лабораторных исследований. При классической форме БФ у мужчин выявляют очень низкую, близкую к нулевой, ферментативную активность α -галактозидазы А. Следует помнить, что снижение активности фермента наблюдается и в норме, поэтому очень важным является обнаружение мутации в гене GLA. ДНК-диагностика также крайне важна при определении гетерозиготного носительства.

Профессор кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова **Г.А. Мухамбетова** (г. Алматы, Казахстан) сообщила о впервые выявленной у пациентов в РК болезни Помпе, подтвержденной генетическими исследованиями. Болезнь Помпе относится к группе редких наследственных заболеваний. Она обусловлена низкой активностью лизосомального фермента кислой альфа-1,4-глюкозидазы (КГА). Болезнь моногамная, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген КГА локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q 25/2-q 25.3) состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 кб. В настоящее время идентифицировано более 200 мутаций гена. Мутация гена приводит к снижению выработки или полному отсутствию фермента КГА. Частота болезни Помпе составляет 1:40 000. КГА синтезируется в эндоплазматической ретикуломе и катализирует единственную реакцию в лизосомах, при которой происходит распад гликогена до глюкозы с высвобождением энергии. Отсутствие или выраженный дефицит КГА приводит к массовому накоплению гликогена. В скелетной мышце скопление гликогена нарушает нормальное строение миофибрилл, что постоянно нарушает мышечную функцию. Заболевание характеризуется прогрессивной дегенерацией поперечнополосатых мышц. Изменение структуры мышцы могут предшествовать развитию симптомов заболевания. Накопление гликогена происходит не только в скелетно-мышечной ткани, но и во внутренних органах, головном мозге.

Общее количество пациентов с редкими заболеваниями, выявленных в Казахстане, менее 1%. Порой больные и не подозревают, что больны. Не получив вовремя специального лечения, они умирают с неверными диагнозами. Государственная программа по обеспечению препаратами больных с редкими заболеваниями работает в РК с 2011 года. По данной программе закупаются лекарства, которые включены в перечень орфанных (редких) препаратов. Это позволяет пациентам получить необходимую ферментозаместительную терапию.

Как отметила производственный директор ИНВИТРО Казахстан **Г.С. Акшалова** (г. Алматы) до конца 90-х годов в РК не было диагностики некоторых видов редких (орфанных) заболеваний. Благодаря возможности исследования лизосомальных ферментов в образцах сухой крови (DBS) в РК при поддержке спонсоров налажена диагностика болезни накопления, в частности болезни Фабри, Помпе, Гоше, мукополисахаридоза 1 типа. В 2016 году при поддержке Санофи Джензайм была создана первая горячая линия (телефон +7 701 233 77 03), куда врачи могут обращаться для исключения редкого заболевания. За 2 года ее существования было отправлено более 2000 анализов.

В рамках интерактивного симпозиума компании «ТАКЕДА» выступила главный специалист Республиканского координационного центра по проблемам инсульта **З.Б. Ахметжанова** с докладом «Законодательная база на примере инсультной службы РК». Согласно официальной статистике МЗ РК ежегодно в стране регистрируется более 40 000 случаев инсульта. В терапии инсульта, как и при инфаркте очень важно выиграть время. Нужно экстренно восстановить проходимость пораженного сосуда.

Таблица 1. Оказание медицинской помощи с учетом регионализации

	Требования к клиникам	Терапия (виды услуг)	Специализированная (экстренная) нейрохирургия (лечение инсульта)	Высокоспециализированная (плановая) нейрохирургия (профилактика инсульта)
1 Уровень	Районные больницы 1.Невролог 2.Терапевт 3.Реанимация 4. Лаборатория	Базисная терапия Ранняя нейрореабилитация Определение показаний для транспортировки на вышестоящий уровень		
2 Уровень	Многопрофильная больница: 1.Компьютерная томография 2.Ультразвуковая доплерография 3.Нейрохирургия	1.Системный тромболитис (3-4,5 часа) 2.Базисная терапия 3.Ранняя нейрореабилитация	1.Удаление гематомы 2.Декомпрессивная краниотомия 3.Вентрикулодренаж	
3 Уровень	Многопрофильная больница: 1.КТ/МРТ 2.Ангиограф 3.УЗДГ 4.Нейрохирургия 5.Интервенционная хирургия 6.Ангиохирургия	1.Системный тромболитис 2.Селективный тромболитис 3.Комбинированный тромболитис 4.Механическая тромбэкстракция 5.Базисная терапия 6.Ранняя нейрореабилитация	1.Удаление гематомы 2.Декомпрессивная краниотомия 3.Вентрикулодренаж 4.Клипирование и эмболизация аневризмы в остром периоде кровоизлияния до 21 суток 5.Каротидная эндартерэктомия и стентирование сонных артерий	1.Каротидная эндартерэктомия 2.Стентирование экстра- и интракраниальных сосудов 3.Клипирование и эмболизация аневризм и артериовенозная мальформация 4.Экстра- интракраниальный микроанастомоз

Но если при инфаркте для оперативного лечения дается 12 часов и можно надеяться на положительный результат, то при инсульте уже после 4,5 часов в головном мозге происходят необратимые изменения. Будучи рабочим органом координационного совета по инсульту Национальный центр нейрохирургии создал подразделение «Республиканский координационный центр по проблемам инсульта» (РКЦПИ) для организации системы инсультной службы в РК. На сегодняшний день мероприятия, утвержденный МЗ РК в декабре 2015 года «Дорожной карты по внедрению интегрированной модели управления острыми инсультами в РК на 2016–2019 гг.» (далее Дорожная карта), реализовываются Координационным советом по внедрению интегрированной модели оказания медпомощи при инсультах под председательством академика **С.К. Акшулакова** и РКЦПИ. Приказом МЗ РК от 14.03.18 г. №110 были внесены изменения в приказ №809 от 19.10.15 г. МЗСР РК «Стандарт организации оказания неврологической помощи в РК», который регламентирует оказание медицинской помощи пациентам с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Пункт 21 данного приказа изложен в новой редакции: «для оказания помощи больным с ОНМК на базе республиканских и многопрофильных организаций здравоохранения областей и г. Астаны и г. Алматы, создаются первичные и региональные инсультные центры с учетом

численности населения из рекомендуемого расчета 30 коек на 250 000 населения». В новую редакцию приказа также было введено определение «регионализации» – это распределение медорганизаций по трем уровням оказания медицинской помощи пациентам (см. табл. 1).

В борьбе с инсультом крайне важна профилактика и массовая непрерывная пропаганда ЗОЖ среди населения, только тогда можно ожидать снижения заболеваемости и смертности. Доктор **З.Б. Ахметжанова** также отметила, что в республике остро стоит вопрос кадрового дефицита неврологов, т.к. молодые врачи отказываются работать в инсультных центрах из-за низкого оклада (54 тысячи тенге), психоэмоционального напряжения на работе.

На протяжении двух дней работы конференции в зале царил доброжелательная, рабочая атмосфера. Доклады сопровождались мультимедиа и носили практический прикладной характер. Работал «свободный микрофон», и каждый участник мог выступить, задать вопросы, поделиться своим опытом.

В заключение Директор института неврологии **Г.С. Кайшибаева** поблагодарила врачей за участие в конференции и пожелала успехов в диагностике и лечении заболевания нервной системы. Делегатам конференции были выданы именные сертификаты. ■

Умытжан Садыкова

doi: 10.17116/jnevro20161167194-100

Роль ингибитора МАО–В разагилина в лечении болезни Паркинсона



О.С. Левин, О.В. Бабкина
Кафедра неврологии РМАПО Центр экстрапирамидных заболеваний, г. Москва

Существующие средства лечения болезни Паркинсона (БП), имеют преимущественно симптоматическое действие. Они уменьшают выраженность основных двигательных проявлений заболевания и позволяют отсрочить наступление инвалидизации и летального исхода, но не способны предотвратить наступление поздних стадий заболевания с их многочисленными как моторными, так и немоторными расстройствами. Крайне актуален поиск новых средств, способных замедлить прогрессирование заболевания на его ранней стадии, а также способствующих более эффективной коррекции проявлений поздней стадии заболевания. Одним из недавно появившихся препаратов, помогающих решать проблемы на разных стадиях БП, стал ингибитор моноаминоксидазы типа В нового поколения разагилин (азилект).

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лечение, ингибитор МАО-В, разагилин.

O.S. Levin, O.V. Babkina

Department of neurology medical Academy of postgraduate education the Centre for extrapyramidal diseases, Moscow

A role of the MAO–B inhibitor rasagiline in treatment of Parkinson's disease

The current medications for Parkinson's disease (PD) treatment have predominantly symptomatic action. They reduce the severity of main motor symptoms and delay the disability and fatal outcome but do not able to prevent the late stages characterized by multiple motor and non-motor disorders. A search for new drugs, which are able to slow disease progression at the early stage and promote effective treatment of symptoms at the late stage, is extremely urgent. Rasagiline (azilect), a new generation MAO-B inhibitor, helps to solve the problems at different stages of PD.

Keywords: Parkinson's disease, treatment, MAO-B inhibitor, rasagiline.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью, психическими и вегетативными расстройствами [1, 2]. Хотя существующие средства лечения БП имеют преимущественно симптоматическое действие, уменьшая выраженность основных двигательных проявлений заболевания и даже позволяя отсрочить наступление инвалидизации и летального исхода, они не способны

предотвратить появление поздних стадий заболевания с их многочисленными как моторными, так и немоторными проблемами, плохо поддающимися коррекции. В связи с этим крайне актуален поиск новых средств, способных замедлить прогрессирование заболевания на его ранней стадии, а также средств, способствующих более эффективной коррекции проявлений поздней стадии заболевания. Одним из сравнительно недавно появившихся препаратов, помогающих решать проблемы на разных стадиях БП, явился ингибитор моноаминоксидазы (МАО) типа В нового поколения – разагилин (азилект).

Механизм действия ингибиторов МАО при БП

МАО является ключевым ферментом метаболизма моноаминов и, следовательно, играет важную роль в функционировании моноаминергических систем и служит мишенью для нейрорепродуктивных средств. МАО типа А в основном обеспечивает окислительное деаминацию норадреналина и серотонина. МАО-В метаболизирует в основном фенилэтиламин, но не действует на норадреналин и серотонин. Тирамин и дофамин примерно в одинаковой степени метаболизируются обеими формами МАО [3]. Блокаторы МАО-А применяют преимущественно для

лечения депрессии и тревоги, а селективные ингибиторы МАО-В используются главным образом для лечения БП. Механизм действия ингибиторов МАО-В заключается в торможении распада дофамина, который выделился в синапс, что приводит к усилению дофаминергической передачи. При БП, а также с возрастом активность МАО-В повышается, что может являться основанием для применения этого класса средств. В эксперименте было показано, что ингибитор МАО-В повышает продукцию дофамина после приема леводопы и способствует усилению его высвобождения, таким образом, он может повышать эффект леводопы [3].

Первым селективным ингибитором МАО-В, который стал применяться при БП, был селегилин. В 70–80-х годах он довольно широко использовался в клинической практике, особенно в связи с предположением о его нейропротективном эффекте [4]. Однако нейропротективный эффект селегилина в исследовании DATATOR подтвердился не удалось, симптоматический эффект оказался небольшим, особенно при моторных флюктуациях, и в связи с появлением более эффективных средств, таких как современные агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) или ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), а также в связи с относительно частыми побочными явлениями, особенно у пожилых, препарат в клинической практике последние годы применялся сравнительно редко [3, 5, 6]. Согласно современным рекомендациям по лечению поздних стадий БП, не обнаружено достаточных данных, которые бы подтверждали эффективность селегилина у пациентов с моторными флюктуациями [7, 8].

Разагилин – селективный необратимый ингибитор МАО-В второго поколения, который блокирует данный фермент примерно в 5–10 раз сильнее селегилина [3, 9]. По химической структуре он представляет собой N-пропаргил-1-(R)-аминоиндан. Хотя разагилин имеет

тот же механизм действия, что и селегилин, при его метаболизме не образуется метамфетамин, с которым связана значительная часть побочных эффектов селегилина [3, 10]. Более того, основным метаболитом разагилина – аминокетан – улучшает двигательные и когнитивные функции в экспериментальных моделях и может таким образом усиливать эффект основного препарата.

Клиническая эффективность и безопасность разагилина (азилект) были тщательно изучены в серии крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (TEMPO, PRESTO, LARGO, ADAGIO), которые продемонстрировали способность препарата уменьшать выраженность основных симптомов паркинсонизма у больных БП с разными стадиями заболевания [11–14].

Применение разагилина на ранней стадии БП

Первым крупным контролируемым клиническим испытанием разагилина на ранней стадии БП явилось исследование TEMPO, включавшее 404 больных. Исследование показало, что разагилин в дозе 1 и 2 мг в сутки уменьшает выраженность симптомов паркинсонизма, снижая оценку по Унифицированной шкале оценки БП (UPDRS) соответственно на 4,2 и 3,5 балла, однако к концу 6-го месяца состояние пациентов вернулось к исходному [2]. Вслед за 6-месячной плацебо-контролируемой фазой исследования проводилась открытая фаза. К концу года наблюдения оценка по UPDRS повысилась по сравнению с исходным уровнем во всех группах, однако пациенты, принимавшие разагилин в течение всего года, имели оценку на 2 балла ниже, чем пациенты, принимавшие препарат только последние 6 мес.

Более того, при последующем 6-летнем наблюдении было показано, что различие между группами с ранним и отсроченным стартами лечения разагилином сохраняются в многолетней перспективе, при-

чем даже спустя 6 лет пациенты с ранним началом терапии разагилином имели оценку по UPDRS на 2,4 (16%) балла ниже, чем пациенты, начавшие принимать препарат на 6 мес. позднее. Тем не менее в ходе 6-летнего наблюдения не удалось отметить снижения потребности в других дофаминергических средствах или отдаления момента развития моторных флюктуаций и дискинезий при раннем начале приема разагилина, что скорее свидетельствует в пользу длительного, но симптоматического эффекта препарата [1].

Вслед за этим было проведено исследование ADAGIO – Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily, буквально «ослабление прогрессирования заболевания с помощью азилекта, назначаемого 1 раз в день», призванное доказать способность разагилина оказывать не только симптоматический эффект, но и модифицирующее влияние на течение заболевания [15].

Это было самое крупное клиническое испытание, включавшее столь большое число больных с ранней стадией БП. Всего в исследование были включены 1176 пациентов, ранее не лечившихся, с недавно установленным диагнозом БП из 129 центров в 14 странах [16]. К моменту включения в исследование средняя длительность заболевания составила всего 4,5 мес., а средняя оценка по UPDRS – чуть более 20 баллов. Больные, включенные в исследование, были рандомизированы на 4 равные группы: в двух группах пациентам сразу же был назначен разагилин в дозах 1 и 2 мг, который пациенты принимали в течение всех 18 мес. исследования. Пациентам, попавшим в две другие группы, в первые 9 мес. было назначено плацебо, а в последующие 9 мес. они получали препарат в дозах 1 или 2 мг.

Наиболее четкие различия в динамике показателя UPDRS между группами с ранним и отсроченным началом лечения проявились при приеме 1 мг разагилина. В первые 12 нед., как и ожидалось, у пациен-

тов, принимавших разагилин, было отмечено снижение оценки по UPDRS, отражающее уменьшение выраженности основных симптомов заболевания, тогда как у пациентов, принимавших плацебо, симптомы паркинсонизма, а вместе с ними и оценка UPDRS продолжали нарастать. Более того, различие между группами продолжало неуклонно увеличиваться не только в первые 3 мес., но и на отрезке между 12-й и 24-й неделями исследования, когда потенциал симптоматического действия разагилина должен был проявиться уже в полной мере, а скорость нарастания симптомов в обеих группах должна была бы сравняться.

Различия увеличивались прежде всего за счет того, что состояние пациентов, принимавших разагилин, было в этот период относительно стабильным, а состояние пациентов, принимавших плацебо, продолжало ухудшаться. В период между 12-й и 36-й неделями исследования скорость увеличения оценки по UPDRS на фоне приема разагилина составила 0,02 балла в неделю, тогда как на фоне приема плацебо – 0,09 балла в неделю. В результате за первые 9 мес. исследования на фоне приема плацебо оценка по UPDRS увеличилась на 4,27 балла, тогда как на фоне приема разагилина – всего на 1,26 балла.

С началом второй фазы исследования, когда пациентам, ранее принимавшим плацебо, был назначен разагилин в дозе 1 мг, различия между группами с 36-й по 48-ю неделю сократились за счет симптоматического эффекта препарата у пациентов, принимавших ранее плацебо. В последние 6 мес. исследования оценка по UPDRS в группах с ранним и отсроченным стартами менялась «параллельным курсом», и к концу 18-месячного исследования, несмотря на то что пациенты уже 9 мес. получали одно и то же лечение, различие между группами сохранилось и, что особенно важно, не имело тенденции к уменьшению. Итоговая оценка UPDRS к концу 18 мес. в группе паци-

ентов, принимавших 1 мг разагилина с самого начала исследования, оказалась выше исходной всего на 2,8 балла, тогда как в группе с отсроченным стартом – на 4,5 балла. Таким образом, раннее начало лечения разагилином в дозе 1 мг оказывало долгосрочный эффект, в результате которого за 9 мес. у заболевания было «отвоевано» 1,7 балла (такова была разница в конце исследования между пациентами с ранним и отсроченным началом лечения).

Можно ли на основании полученных результатов говорить о клиническом подтверждении нейропротективного действия разагилина, его способности предотвращать или замедлять процессы гибели нейронов? Экспериментальные данные свидетельствуют, что разагилин повышает выживаемость нейронов при воздействии ишемии и других патогенных факторов, причем этот эффект может не зависеть от ингибирования MAO-B [3]. В эксперименте показано, что пропаргиловый компонент молекулы разагилина повышает жизнеспособность митохондрий и противодействует процессам апоптоза [17, 18]. Ранее сообщалось о возможности нейропротективного эффекта другого ингибитора MAO-B – селегилина, который, однако, не был подтвержден в исследовании DATATOP [5]. Реализации нейропротективного эффекта селегилина может противодействовать его основной метаболит – метамфетамин. Основной метаболит разагилина – аминокиндан – не только не противодействует нейропротективному действию препарата, но и может сам его оказывать [19].

Тем не менее нельзя исключить, что раннее начало терапии разагилином способствует поддержанию внутренних компенсаторных механизмов, реализующихся в мозге у больных с ранней стадией БП. О существовании таких механизмов свидетельствуют хорошо известные данные, согласно которым первые моторные проявления заболевания возникают лишь после того, как доля погибших кле-

ток черной субстанции достигнет 50%, а концентрация дофамина в стриатуме снизится более чем на 80%. Возможно, именно благодаря компенсаторным механизмам на ранней стадии БП симптоматика нарастает сравнительно медленнее, несмотря на то что процесс гибели нейронов протекает более бурно по сравнению с последующими стадиями развития заболевания. Утраченные возможности компенсации, по-видимому, не могут быть восстановлены при последующем развитии заболевания. Можно полагать, что более ранняя коррекция нейрохимического дисбаланса при БП может влиять на компенсаторные механизмы и способствовать достижению не только краткосрочного, но и долгосрочного результатов. Нельзя также исключить, что восстановление нейрохимического баланса предотвращает развитие патологических компенсаторных реакций, способствующих нарастанию тяжести клинических проявлений [20].

Для подтверждения нейропротективной активности препарата необходимо дополнительно показать, что препарат замедляет развитие инвалидизации, позволяет отсрочить момент развития флюктуаций и дискинезий, застываний, выраженной постуральной неустойчивости, деменции и др. В идеале нейропротективный эффект должен быть подтвержден с помощью лабораторных биомаркеров заболевания, однако в настоящее время надежных биомаркеров прогрессирования БП, которые бы отражали все аспекты заболевания, как моторные, так и немоторные, не разработано. В любом случае для клинической практики полученные результаты означают необходимость максимально раннего (немедленно после установления диагноза БП) назначения разагилина [6, 11].

Применение разагилина на развернутой и поздней стадиях БП

Основой лечения БП по-прежнему являются препараты

леводопы, остающиеся самым эффективным противопаркинсоническим средством, которое рано или поздно приходится назначать каждому пациенту с БП. Тем не менее главной проблемой длительной терапии препаратами леводопы является развитие у большинства больных моторных флюктуаций и дискинезий, связанных как с коротким действием препарата, так и с течением дегенеративного процесса [1, 4, 16].

Вероятность развития флюктуаций увеличивается по мере длительности лечения леводопой и продолжительности самого заболевания [21]. После 4–6 лет лечения леводопой моторные флюктуации развиваются у 30–50% пациентов, а спустя 10 лет терапии леводопой – у 60–85% пациентов [16]. В 15-летнем Сиднейском исследовании частота флюктуаций к концу исследования достигла 96% [22]. Таким образом, рано или поздно моторные флюктуации в том или ином виде развиваются практически у всех пациентов, принимающих леводопу.

Особенно высок риск развития моторных флюктуаций у пациентов с ранним началом БП: колебания эффекта леводопы развиваются более чем у 90% из них уже в первые 3 года после начала лечения [4, 16]. На вероятность развития флюктуаций влияют тяжесть заболевания, длительность лечения леводопой и ее кумулятивная доза [21]. Так, в исследовании ELLDOPA на фоне 40-недельного приема леводопы в относительно высокой дозе (600 мг/сут.) флюктуации отмечены почти у 30% пациентов [23]. Флюктуации моторных функций дополняются флюктуациями немоторных проявлений и дискинезиями, что усугубляет их дезадаптирующее влияние. На развернутой и поздней стадиях заболевания флюктуации становятся одним из наиболее важных факторов, ограничивающих жизнедеятельность и ухудшающих качество жизни пациентов [24].

Для их коррекции предлагались различные методы, предполагающие оптимизацию схемы приема

леводопы (например, увеличение частоты приема леводопы или его применение с замедленным высвобождением), добавление к леводопе другого средства, удлиняющего ее эффект (например, ингибитора КОМТ), назначение или увеличение дозы АДР и др. [1, 4, 7, 24]. Тем не менее у многих пациентов при применении этих мер по отдельности или в комбинации не удается достичь желаемого эффекта.

Убедительные доказательства эффективности разагилина у больных БП с моторными флюктуациями получены в двух крупных исследованиях. Исследование PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of «Off») проводилось в 57 центрах США и Канады и включало 472 больных [12]. Длительность исследования составляла 26 нед. Больные были рандомизированы на 3 группы. Дополнительно к препаратам леводопы 164 пациента принимали разагилин в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки, 149 пациентов – в дозе 1 мг 1 раз в сутки, 159 пациентов принимали плацебо. Исследование LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily) продолжительностью 18 нед. проводилось в 74 центрах Европы, Израиля и Аргентины и включало 687 пациентов [13]. Дизайн LARGO предусматривал наличие 3 параллельных групп, в 1-й 231 пациент принимал разагилин в дозе 1 мг, во 2-й 227 пациентов – энтакапон в дозе 200 мг с каждым приемом леводопы, в 3-й 229 пациентов – плацебо. В обоих исследованиях участвовали пациенты с длительностью периода «выключения» не менее 2,5 ч. в день, несмотря на оптимальную противопаркинсоническую терапию (прием леводопы не менее 3 раз в день, не включая приема в ночное время). Суточная доза леводопы в исследовании PRESTO составила 750–821 мг, в исследовании LARGO – 697–722 мг. В этих исследованиях около 70% пациентов принимали АДР. В первые 6 нед. исследования разрешалось снижать дозу леводопы при появлении или усилении дискине-

зий или возвращать ее обратно к прежнему уровню, затем доза леводопы должна была оставаться стабильной [13]. Первичным показателем эффективности в обоих исследованиях было снижение общей длительности периода «выключения» в течение суток, измеряемой на основе дневниковых записей пациентов. Исходная продолжительность периода «выключения» была сопоставима: в исследовании PRESTO она составила 6,0–6,3 ч., в исследовании LARGO – 5,55–5,60 ч. [12, 13].

Способность разагилина уменьшать выраженность моторных флюктуаций оказалась примерно одинаковой в обоих исследованиях. На фоне приема разагилина в дозе 1 мг 1 раз в день общая длительность периода «выключения» в течение суток уменьшалась на 1,18 ч. (PRESTO) и 1,85 ч. (LARGO), тогда как при приеме плацебо – соответственно на 0,40 и 0,91 ч. (различие с плацебо в обоих исследованиях было статистически достоверным). Статистически достоверным (в сравнении с плацебо) оказалось и снижение длительности периода «выключения», достигнутое в исследовании PRESTO при приеме разагилина в дозе 0,5 мг/сут. (1,41 ч.), однако оно оказалось менее значительным, чем при приеме препарата в дозе 1 мг/сут.

В сравнении с плацебо на фоне приема разагилина отмечено достоверное увеличение общей длительности периода «включения», в том числе длительности периода «включения» без беспокоящих дискинезий, улучшение повседневной активности во время «включения» (уменьшение тяжести периода «выключения»), снижение выраженности симптомов паркинсонизма как в период «включения», так и в период «выключения», оцениваемых по шкале UPDRS.

В исследовании LARGO число респондеров – пациентов, у которых отмечено клинически значимое улучшение (снижение общей длительности периода «выключения» в течение суток не менее чем на 1 ч.) составило 51%, тогда как в

группе, принимавшей плацебо – 32% ($p < 0,0001$). Эффективность препарата не зависела от исходных тяжести заболевания или выраженности флюктуаций. В обоих исследованиях показано, что в группе пациентов в возрасте 70 лет и старше разагилин не менее эффективен, чем у более молодых больных [12, 13].

Дополнительный анализ, основанный на данных исследований LARGO и PRESTO, показал, что на фоне приема разагилина достоверно снижается оценка всех основных симптомов паркинсонизма (гипокинезия, ригидность, тремор, поструральная неустойчивость и нарушение ходьбы) в периоде «включения», оцениваемых по соответствующим пунктам III (моторная) части UPDRS, по сравнению с плацебо.

В рамках исследования LARGO оценивалась также способность разагилина уменьшать выраженность застываний при ходьбе. Застывания представляют собой преходящие эпизоды блокады осуществляемого произвольного движения продолжительностью несколько секунд. Чаще всего застывания возникают во время ходьбы, в результате больной останавливается «как вкопанный», его ноги «прирастают к полу» и, несмотря на значительные усилия, он не может сдвинуться с места. Застывания относятся к числу наиболее инвалидирующих симптомов БП, часто приводящих к падениям. Большинство современных противопаркинсонических средств могут влиять на застывания лишь опосредованно, за счет уменьшения периода «выключения», что далеко не всегда помогает улучшить подвижность пациента [25].

Исходно эпизоды застывания были отмечены у 278 пациентов, включенных в исследование LARGO. На фоне приема разагилина в дозе 1 мг/сут. наблюдалось статистически достоверное снижение выраженности застываний (различия с плацебо по соответствующему пункту UPDRS составило 0,16 балла в пользу разагилина,

$p < 0,05$). Оценка по опроснику FGQ (Freezing of Gait Questionnaire), предназначенному для исследования застываний при ходьбе, на фоне приема разагилина снизилась на 1,17 балла (на фоне приема плацебо – на 0,48 балла, $p < 0,05$) [13, 20]. Таким образом, показано, что препарат оказывает положительное действие на этот инвалидирующий симптом, который может быть резистентен к леводопе, АДР, ингибиторам КОМТ. Механизм этого действия разагилина остается неясным. Многообещающими являются наблюдения, свидетельствующие о возможности разагилина уменьшать выраженность хронической усталости, отмечающуюся примерно у половины пациентов с БП, нарушений речи, а также других немоторных симптомов [6, 26].

Лечение развернутой и особенно поздней стадий БП предъявляет особые требования к переносимости препарата. Выраженные вегетативные и психические нарушения, пожилой возраст, сопутствующие заболевания повышают вероятность побочных эффектов. В ранее проведенных исследованиях было показано, что у больных с ранней стадией БП (независимо от возраста) при монотерапии разагилином переносимость препарата сопоставима с переносимостью плацебо. Однако при добавлении разагилина к леводопе частота дофаминергических побочных эффектов (тошнота, ортостатическая гипотензия, галлюцинации) потенциально может повышаться [27].

Тем не менее оба рандомизированных клинических исследования, проведенные у больных с развернутой и поздней стадиями БП, продемонстрировали хорошую переносимость разагилина. Об этом прежде всего свидетельствует крайне низкий процент выхода из исследований (4,2% – в группе, принимавшей разагилин, 4,9% – в группе, принимавшей плацебо) [12, 13].

Частота дофаминергических нежелательных явлений в обоих исследованиях была низкой и приближалась к частоте побочных эффектов при приеме плацебо. Так,

частота нарушений сна на фоне приема разагилина составила 8,1%, а на фоне приема плацебо – 6,9%, дневной сонливости – соответственно 6 и 4,4%, галлюцинаций – 4 и 3,1%, спутанности сознания – 1,3 и 0,6%. В то же время в исследовании PRESTO при приеме разагилина в дозе 1 мг/сут. отмечена более высокая частота анорексии и снижения массы тела (5,4 и 9,4% соответственно, плацебо – 0,6 и 2,5%) [12]. В том же исследовании при приеме обеих доз отмечена более высокая частота дискинезий (18% против 10% при приеме плацебо). В исследовании LARGO по частоте дискинезий и других дофаминергических осложнений различий с плацебо не отмечено, что, по-видимому, отражает более низкую дозу леводопы у пациентов и возможность ее дополнительного снижения. В любом случае риск возникновения дискинезий при добавлении разагилина к леводопе ниже, чем при добавлении АДР [13].

В обоих исследованиях разагилин не вызывал клинически значимых отклонений электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений, артериального давления или лабораторных показателей. Важно подчеркнуть, что в отличие от селегилина и других противопаркинсонических средств разагилин практически не вызывал психические осложнения, в частности галлюцинаций, сонливости или спутанности сознания [28]. Разагилин в целом хорошо переносится пожилыми пациентами. Тем не менее в исследовании PRESTO у пациентов 70 лет и старше галлюцинации и ортостатическая гипотензия возникали чаще, чем у более молодых больных [29]. Однако в исследовании LARGO существенных различий в частоте нежелательных явлений между пациентами более молодого и старшего возраста не отмечено.

Уже упоминалось, что при метаболизме разагилина в отличие от селегилина не образуется метамфетамин, таким образом разагилин лишен симпатомиметической

активности и не вызывает сердечно-сосудистых осложнений или ортостатической гипотензии (показано, что нередкое возникновение или усиление ортостатической гипотензии при приеме селегилина связано с его метамфетаминовым метаболитом) [3]. При применении разагилина не отмечено также повышенной частоты таких нежелательных явлений АДР, как дневная сонливость, тошнота, отеки ног, импульсивно-компульсивный синдром [14].

В рекомендованных дозах разагилин не влияет на метаболизм норадреналина или серотонина. Масштабный ретроспективный анализ показал, что назначение антидепрессантов пациентам, принимающим разагилин, не приводит к развитию серотонинового синдрома или иных неожиданных нежелательных явлений и не способствует прекращению терапии [30, 31]. Вместе с тем отмечено, что при комбинации разагилина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина повышается риск тошноты. Хорошая переносимость разагилина отмечена и при длительном приеме препарата на протяжении 6,5 лет [20].

Хотя в исследовании LARGO не проводилось прямого сравнения разагилина и ингибитора КОМТ энтакапона, дизайн исследования и практически равные исходные данные групп пациентов, принимавших разагилин и энтакапон, позволили сопоставить результаты, полученные на фоне приема двух препаратов [13]. Прежде всего, следует отметить, что оба препарата при добавлении к леводопе примерно в равной степени уменьшали продолжительность периода «выключения», увеличивали длительность периода «включения», увеличивали повседневную активность в период «выключения», уменьшали выраженность основных симптомов паркинсонизма в период «включения». Вместе с тем некоторые побочные эффекты при приеме энтакапона отмечались несколько чаще, чем при приеме разагилина, в частности диарея, тошнота, диски-

незии, галлюцинации, нарушение сна. Обращает внимание несколько показателей, свидетельствующих о более высокой эффективности разагилина.

В исследовании LARGO оценка по III (моторная) части шкалы UPDRS в период «выключения» на фоне приема разагилина оказалась статистически достоверно ниже (в среднем на 5,6 балла), чем на фоне приема плацебо, тогда как на фоне приема энтакапона существенных различий в сравнении с плацебо не отмечено. В то же время клинический эффект при приеме энтакапона развивается быстрее, чем при приеме разагилина.

Для коррекции моторных флюктуаций к препаратам леводопы рано или поздно приходится последовательно добавлять несколько средств (АДР, ингибиторы MAO-B или КОМТ). В исследовании PRESTO и LARGO было отмечено, что добавление разагилина к АДР, по крайней мере, не снижает их эффективности или переносимости, а в ряде случаев повышает [12, 13, 20]. Полный клинический эффект может развиваться в течение нескольких недель.

Хотя прямых исследований эффективности и безопасности комбинации разагилина с ингибиторами КОМТ не проведено, преclinical данные позволяют предположить, что такая комбинация может быть, по крайней мере, безопасной, так как оставляет возможность метаболизма катехоламинов в ЦНС под действием КОМТ [3].

Таким образом, достоинствами разагилина, отличающими его от других препаратов, применяемых для коррекции моторных флюктуаций, являются удобство и простота применения (однократный прием в течение дня), отсутствие необходимости в длительном титровании дозы, хорошая переносимость, низкий риск осложнений, как соматических, так и психических, что особенно важно для пожилых людей [6]. Все перечисленное является залогом исключительно высокой приверженности при лечении препаратом. В одном из исследований

было показано, что 95% пациентов принимали более 90% назначенных доз [12].

Разагилин в клинических рекомендациях

В 2005 г. разагилин был одобрен для применения при БП в Евросоюзе, а в 2006 г. – в США. В этих странах разагилин применяется как на ранней стадии БП, позволяя отсрочить назначение леводопы и тем самым отодвинуть момент развития флюктуаций, так и у больных с уже развившимися флюктуациями – на развернутой и поздней стадиях БП – для их коррекции [7, 8]. Американская академия неврологии, разрабатывая рекомендации по лечению моторных флюктуаций у больных БП, основываясь на данных проведенных РКИ, отнесла разагилин (наряду с ингибитором КОМТ энтакапоном) к препаратам, эффективность которых при флюктуациях доказана наиболее убедительно (уровень доказательности А) [20] [8]. К подобному заключению пришли и эксперты Европейской федерации неврологических обществ и Европейской секции Международного общества расстройств движения [7]. Разагилин включен также в принятые МЗ РФ стандарты по лечению БП. Состоявшийся 30 июня 2015 г. в Москве совет экспертов, посвященный практике лечения БП в РФ, отметил необходимость раннего назначения комбинации разагилина с препаратами леводопы, что позволяет снизить дозу леводопы, необходимую для поддержания подвижности пациента, а также риск развития застываний при ходьбе, а при появлении флюктуаций – уменьшить длительность периода «выключения».

Разагилин обычно не должен назначаться пациентам с выраженным поражением печени или феохромоцитомой. Других противопоказаний нет. При легком поражении печени доза разагилина должна быть снижена до 0,5 мг/сут. Хотя случаев серотонинового синдрома при комбинировании разагилина и антидепрессантов

не описано, рекомендуется по возможности избегать комбинации разагилина и антидепрессантов, особенно трициклических, а также его комбинации с флуоксетином и флувоксамином, с которыми разагилин может вступать во взаимодействие [32]. Нельзя комбинировать разагилин и с другими ингибиторами MAO. С осторожностью нужно комбинировать разагилин и с симпатомиметиками (в том числе с эфедрином или псевдоэфедрином, входящими в состав средств от насморка). Осто-

рожность также следует соблюдать при комбинации разагилина с ингибиторами CYP1A2, например, ципрофлоксацином (при необходимости приема подобного препарата доза разагилина должна быть снижена до 0,5 мг/сут.) [9].

Приведенные данные позволяют заключить, что ингибитор MAO-B второго поколения разагилин существенно расширяет возможности терапии БП как на ранней, так и на более поздних ее стадиях. Разагилин в качестве монотерапии или в комбинации с

АДР позволяет отсрочить назначение леводопы, уменьшает длительность периода «выключения» и выраженность основных симптомов, и при этом отличается удобством применения, благоприятным профилем безопасности, в том числе у пожилых лиц, и возможностью воздействия на застывания, поствуральную неустойчивость и нарушения ходьбы, относительно резистентные к другим противопаркинсоническим средствам, потенциальным нейропротективным действием. ■

Список литературы

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М.: МЕДпресс; 1999.
2. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. – М.: МЕДпресс-информ; 2002.
3. Youdim M.B.H., Riederer P.F. Monoamine oxidase A and B inhibitors in Parkinson's disease. Koller W.C., Melamed E. (eds) Parkinson's disease and related disorders. Edinburg: Elsevier. – 2007; 84: 93–120. doi: 10.1016/S0072-9752(07)84034-6
4. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. – М., 1997.
5. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol.* – 199; 39: 37–45. doi: 10.1002/ana.410390107
6. Stocchi F. Rasagiline: defining the role of a novel therapy in the treatment of Parkinson's disease. *Int. J. Clin. Pract.* – 2006; 60: 2: 215–221. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.00806.x
7. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U.G., Deuschl G., Friedman A., Kanovsky P., Larsen J.P., Lees A., Oertel W., Poewe W., Rascol O., Sampaio C. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the EFNS and MDS-ES. Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J. Neurol.* – 2006; 13: 1186–1202. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01548.x
8. Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E., Ondo W.G., Gronseth G., Bronte-Stewart H., Hallett M., Miyasaki J., Stevens J., Weiner W.J. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Neurology. – 2006; 66: 983–995. doi: 10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87
9. Chen J.J., Ly A.V. Rasagiline: A second-generation monoamine oxidase type B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease. *Am J. Health Syst Pharm.* – 2006; 63: 915–928. doi: 10.2146/ajhp050395
10. Rabey J.M., Sagi I., Huberman M., Melamed E., Korczyn A., Giladi N., Inzelberg R., Djaldetti R., Klein C., Berecz G. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin. Neuropharmacol.* – 2000; 23: 324–330. doi: 10.1097/00002826-200011000-00005
11. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* – 2004; 61: 561–566. doi: 10.1001/archneur.61.4.561
12. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* – 2005; 62: 241–248. doi: 10.1001/archneur.62.2.241
13. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E., Oertel W., Poewe W., Stocchi F., Tolosa E. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO study). *Lancet.* – 2005; 365: 947–954. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71083-7
14. Thebault J.J., Guillaume M., Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy.* – 2004; 24: 1295–1305. doi: 10.1592/phco.24.14.1295.43156
15. Smith K., Eyal E., Weintraub D., for the ADAGIO Investigators. Combined Rasagiline and Antidepressant Use in Parkinson Disease in the ADAGIO Study Effects on Nonmotor Symptoms and Tolerability. *JAMA Neurol.* – 2015; 72 (1): 88–95. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2472
16. Левин О.С. Развитие моторных флюктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. *Атмосфера. Первые болезни.* – 2005; 1: 10–16.
17. Blandini F. Neuroprotection by rasagiline: a new therapeutic approach to Parkinson's disease? *CNS Drug Rev.* – 2005; 11: 183–194. doi: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00269.x
18. Mandel S., Weinreb O., Amit T., Youdim M.B.H. Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. *Brain Res Rev.* – 2005; 48: 379–387. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.12.027
19. Bar-Am O., Amit T., Youdim M.B. Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and ladostigil, respectively, exert neuroprotective properties *in vitro*. *J. Neurochem.* – 2007; 103: 500–508. doi: 10.1111/j.1471-



Азилект

1 раз в день
разагилин 1 мг

- монотерапия и комбинированная терапия болезни Паркинсона
- нейропротекторное действие

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ Азилект.
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ
Разагилин.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Монотерапия или комбинированная терапия болезни Паркинсона (с препаратами леводопы).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 1 мг 1 раз в сутки как при монотерапии, так и в комбинации с леводопой.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к разагилину или любому из компонентов препарата; одновременное применение с другими ингибиторами MAO (в том числе лекарственными препаратами и пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный), петидином; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы В и С по шкале Чайлд-Пью); совместная терапия с деконгестантами, симпатомиметиками, декстрометорфаном; феохромоцитомы; беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применение Азилекта в рекомендуемой терапевтической дозе не вызывает «тираминового синдрома» («сырный эффект»), что позволяет пациентам без ограничений использовать в пищу продукты, содержащие значимые количества тирамина (сыры, шоколад и др.). Имеются данные о том, что болезнь Паркинсона, а не применение какого-либо лекарственного средства, в том числе препарата Азилект, является фактором риска для развития рака кожи, в частности меланомы. Необходимо предупреждать пациента о необходимости обращаться к врачу при появлении каких-либо патологических изменений кожных покровов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Одновременное применение разагилина с другими ингибиторами MAO, в том числе с лекарственными препаратами и пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный, противопоказано, т.к. существует риск развития тяжелого гипертонического криза вследствие неселективного ингибирования MAO. Одновременное применение разагилина и петидина противопоказано. В связи со свойством разагилина ингибировать MAO одновременное применение разагилина с симпатомиметиками, такими как деконгестанты или комплексные противостудные препараты для приема внутрь или для назального применения, содержащие эфедрин или псев-

дозедрин, не рекомендуется. В связи со свойством разагилина ингибировать MAO одновременное применение разагилина с декстрометорфаном и комбинированными лекарственными препаратами, его содержащими, не рекомендуется. Следует избегать одновременного применения разагилина с флуоксетином или флувоксамином. В связи со свойством разагилина ингибировать MAO необходимо соблюдать осторожность при одновременном его применении с СИОЗС, СИОЗСН, трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При монотерапии разагилином: головные боли, депрессия, головокружение, анорексия, судороги, галлюцинации; редко - нарушение мозгового кровообращения; снижение аппетита, диспепсические явления; артралгия, артрит, боль в области шеи; везикулобуллезная сыпь, контактный дерматит; редко - карцинома кожи; стенокардия; редко - инфаркт миокарда; гриппоподобный синдром, лихорадка, лейкопения, ринит, общая слабость, конъюнктивит, острые нарушения мочевого выводящей системы, аллергические реакции. При применении вместе с леводопой: дискинезия, мышечная дистония, анорексия, необычные сновидения, атаксия, галлюцинации; редко - нарушение мозгового кровообращения, растерянность; запор, рвота, боль в животе, сухость во рту; сыпь; редко - меланома кожи; постуральная гипотензия; редко - стенокардия; случайные падения, снижение массы тела, аллергические реакции. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома, проявлявшегося в ажитации, спутанности сознания, ригидности, лихорадке и миоклонии, у пациентов одновременно принимавших антидепрессанты/СИОЗСН и разагилин. Сообщалось о повышении артериального давления (АД), включая редкие случаи гипертонических кризов, у пациентов, использующих в рационе питания неопределенное количество продуктов, богатых тирамином. Сообщалось о случае повышения АД у пациента, применявшего офтальмологический вазоконстриктор тетрагидрозолин.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль.
РК-ЛС-5N№021074 от 24.12.2014 г., до 24.12.2019 г.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

- 4159.2007.04777.x
20. Olanow C.W., Rascol O., Hauser R., Feigin P.D., Jankovic J., Lang A., Langston W., Melamed E., Poewe W., Stocchi F., Tolosa E. A doubled-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. – 2009; 361: 1268–1278. doi: 10.1056/nejmoa0809335
 21. Hauser R.A., McDermott M.P., Messing S. for the Parkinson Study Group. Factors associated with development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. – 2006; 63: 1756–1760. doi: 10.1001/archneur.63.12.1756
 22. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. – 2005; 20: 90–199. doi: 10.1002/mds.20324
 23. Parkinson Study Group. Levodopa and progression of Parkinson disease. *NEJM*. – 2004; 351: 2498–2508. doi: 10.1056/nejmoa033447
 24. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и терапии флуктуаций при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2006; 106: 12: 74–80.
 25. Panisset M. Freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurol Clin*. – 2004; 22: 53–62. doi: 10.1016/j.ncl.2004.05.004
 26. Rabey J.M., Fitzer-Attas C. Effect of adjunct rasagiline on dopaminergic and non-dopaminergic motor features of Parkinson disease. *Eur J. Neurol*. – 2007; 14: 1: 1134.
 27. Mfnguez-Mfnguez S., Solfs-Garcfa del Pozo J.S.G., Jordan J. Rasagiline in Parkinson's disease: A review based on meta-analysis of clinical data. *Pharmacological Research*. – 2013; 74: 78–86. doi: 10.1016/j.phrs.2013.05.005
 28. Elmer L., Schwid S., Eberly S., Goetz C., Fahn S., Kieburtz K., Oakes D., Blindauer K., Salzman P., Oren S., Prisco U.L., Stern M., Shoulson I. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J. Neurol Sci*. – 2006; 248: 78–83. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.014
 29. Goetz C.G., Schwid S.R., Eberly S.W., Oakes D., Shoulson I. The Parkinson Study Group TEMPO and PRESTO Investigators. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. *Neurology*. – 2006; 66: 1427–1429. doi: 10.1212/01.wnl.0000210692.95595.1c
 30. Demarcaida J.A., Schwid S.R., White W.B., Blindauer K., Fahn S., Kieburtz K., Stern M., Shoulson I. Parkinson Study Group TEMPO, PRESTO Tyramine Substudy Investigators and Coordinators. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. *Mov Disord*. – 2006; 21: 1716–1721. doi: 10.1002/mds.21048
 31. Panisset M., Schwid S.R., Ondo W. et al. Safety of concomitant therapy with rasagiline and anti depress ants in Parkinson's disease. *Mov disord*. – 2007; 22: 16: 340.
 32. Sader-Mazbar O., Loboda Y., Rabey M.J., Finberg J.P. Increased L-DOPA-derived dopamine following selective MAO-A or -B inhibition in rat striatum depleted of dopaminergic and serotonergic innervation. *Br. J. Pharmacol*. – 2013; 170 (5): 999–1013. doi: 10.1111/bph.12349

Рассеянный склероз: европейские рекомендацииECTRIMS/EAN 2018 г.

М.С. Марчук

Современный подход к назначению болезнь-модифицирующей терапии, тактика замены и отмены препаратов, ведение беременности.

Рассеянный склероз – воспалительное демиелинизирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. Рассеянный склероз обычно начинается в возрасте от 20 до 40 лет и является наиболее частой причиной нетравматической инвалидизации среди взрослого населения.

Частота возникновения рассеянного склероза варьируется и в среднем достигает 8–10 новых случаев на 100 000 человек. Текущие оценки предполагают, что в Европе более 700 000 человек живет с диагнозом рассеянный склероз, а во всем мире – более 2,5 млн. человек.

У большинства пациентов (85–90%) заболевание характеризуется рецидивирующим течением. **Прогрессирующие формы рассеянного склероза** могут присутствовать в начальной стадии заболевания примерно у 10–15% пациентов.

Текущая терапевтическая стратегия направлена на снижение частоты рецидивов и развития инвалидизации. Эпоха терапии рассеянного склероза началась в 1993 г., когда стал доступен первый интерферон, и в последние годы значительно расширились варианты менеджмента рассеянного склероза, при этом 11 препаратов, модифицирующих заболевание, одобрены Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency – EMA).

Европейский комитет по лечению рассеянного склероза (European Committee for the treatment of multiple sclerosis –ECTRIMS) и Европейская академия неврологии (European Academy of Neurology – EAN) в январе 2018 г. выпустили руководство по назначению болезнь-модифицирующей терапии пациентам с рассеянным склерозом.

Поиск результатов систематических обзоров, рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) проводился в следующих базах данных: Кокрейновский центральный реестр контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Embase, PsycINFO.

На основании результатов сформированы рекомендации, которые опубликованы 19 января 2018 г. в «Европейском журнале неврологии» («European Journal of Neurology»).

Эффективность

болезнь-модифицирующей терапии

Рекомендация №1. Весь спектр болезнь-модифицирующей терапии следует назначать только в центрах с адекватной инфраструктурой для обеспечения:

- надлежащего мониторинга пациентов;
- всесторонней оценки;
- выявления побочных эффектов и оперативного их устранения.

Вопрос №1. Существует ли преимущество начала болезнь-модифицирующей терапии по сравнению с отсутствием лечения у пациентов с клинически изолированным синдромом (независимо от того, соответствуют ли они критериям рассеянного склероза)?

Во всех исследованиях до их начала участники не получали какой-либо терапии, модифицирующей заболевание, и средние значения по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Score – EDSS) в начале исследования варьировались от 1 до 1,67 (в среднем – 1,42) (табл. 1).

Рекомендация №2. Предложите интерферон или глатирамера ацетат пациентам с клинически изолированным синдромом и наличием очагов на магнитно-резонансной томографии (МРТ), свидетельствующих о рассеянном склерозе, но которые не соответствуют критериям.

Вопрос №2. Эффективна ли болезнь-модифицирующая терапия для пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом по сравнению с отсутствием терапии/другой болезнь-модифицирующей терапией?

Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз

Длительность рассеянного склероза составила в среднем 5,3 года (1,1–10,6 года). Некоторые пациенты принимали болезнь-модифицирующую терапию до

Таблица 1. Эффективность болезнь-модифицирующей терапии у пациентов с клинически изолированным синдромом

№ п/п	Менеджмент	Результат	Примечание
1	Интерферон против плацебо ¹	Продление времени до перехода к клинически достоверному рассеянному склерозу на протяжении 2 лет	2 исследования, n=808, доказательства высокого качества
		Сокращение числа участников с переходом к клинически достоверному рассеянному склерозу при последующих наблюдениях на протяжении 2–3 лет	2 исследования, n=723
		Преимущество в количестве участников, у которых отсутствовали новые или недавно увеличенные очаги (T2-взвешенное изображение и усиленное гадолинием T1-взвешенное изображение)	
2	Глатирамера ацетат против плацебо	Продление времени до перехода к клинически достоверному рассеянному склерозу на протяжении 3 и 5 лет наблюдений	n=481, доказательства среднего качества (3 года наблюдений)
		Преимущество в количестве участников, у которых отсутствовали новые или недавно увеличенные очаги (T2-взвешенное изображение и усиленное гадолинием T1-взвешенное изображение)	
		Благоприятное влияние на изменение объема мозга на протяжении 5 лет наблюдений	
3	Терифлуноמיד против плацебо	Отсроченный переход к клинически достоверному рассеянному склерозу	n=413, доказательства низкого качества
		Сокращение числа участников с переходом к клинически достоверному рассеянному склерозу при последующих наблюдениях на протяжении 2 лет	
		Преимущество в количестве участников, у которых отсутствовали новые или недавно увеличенные очаги (T2-взвешенное изображение и усиленное гадолинием T1-взвешенное изображение)	
		Не выявлено различий между группами по степени атрофии головного мозга	

¹ В расширенных исследованиях пациентам, принимавшим плацебо, был предложен интерферон. Через 3 года наблюдения в группе раннего вмешательства было замечено большее продление времени перехода к клинически достоверному рассеянному склерозу, чем в группе с отсроченным лечением, и это различие сохранялось через 5, 8 и 11 лет наблюдения.

начала исследования. Баллы по шкале EDSS варьировались от 1,9 до 2,9 (среднее значение – 2,5), а количество рецидивов в предыдущем году варьировалось от 1 до 1,8 (среднее значение – 1,4).

Все оцениваемые препараты, включая интерферон, глатирамера ацетат, терифлуноמיד, диметилфумарат, финголимод, натализумаб, даклизумаб и алемтузумаб продемонстрировали значительный лечебный эффект по сравнению с плацебо. В табл. 2 приведены результаты сравнения с целью определения наиболее эффективных препаратов.

Рекомендация №3. Предлагать раннюю болезнь-модифицирующую терапию пациентам с активным рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, определяемым по клиническим рецидивам и/или МРТ-активности (активные очаги, контраст-накапливающие очаги; новые или однозначно увеличивающиеся очаги на T2-взвешенном изображении,

оцениваемые не реже 1 раза в год). Рекомендация также относится к клинически изолированному синдрому, отвечающему современным диагностическим критериям для рассеянного склероза.

Рекомендация №4. Для терапии активного рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза необходимо провести выбор между широким спектром доступных препаратов (интерферон бета-1b, интерферон бета-1a подкожно/внутримышечно, пэг-интерферон бета-1a, глатирамера ацетат, терифлуноמיד, диметилфумарат, кладрибин, финголимод, даклизумаб, натализумаб и алемтузумаб) с учетом:

- характеристик пациента и сопутствующих заболеваний;
- тяжести заболевания/активности;
- профиля безопасности лекарственного средства;
- доступности препарата.

Таблица 2. Эффективность препаратов болезнь-модифицирующей терапии у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом

№ п/п	Менеджмент	Результат	Примечание
1	Глатирамера ацетат против интерферона	Не было различий количества участников без рецидива через 2 года наблюдения	3 исследования, n=2175, доказательства среднего качества
		Не было различий в прогрессировании инвалидизации	1 исследование, доказательства среднего качества
2	Терифлуномид против интерферона	В группе интерферона выявлена более высокая доля участников без рецидивов через 48 нед. наблюдения	n=342, доказательства низкого качества
3	Даклизумаб против интерферона	В группе даклизумаба выявлена более высокая доля участников без рецидивов на протяжении 3 лет наблюдений	n=1841, доказательства среднего качества
		В группе даклизумаба выявлен более низкий риск прогрессирования инвалидизации	
		В группе даклизумаба выявлено меньшее число новых или увеличивающихся поражений (T2-взвешенное изображение)	
4	Алемтузумаб против интерферона	В группе алемтузумаба выявлена более высокая доля участников без рецидивов за период наблюдения от 2 до 3 лет	3 исследования, n=1414, доказательства среднего качества
		В группе алемтузумаба выявлен более низкий риск прогрессирования инвалидизации через 2–3 и 5 лет наблюдений	3 исследования, n=1414, доказательства низкого качества
		В группе алемтузумаба выявлено меньшее число новых или увеличивающихся поражений (T2-взвешенное изображение)	
5	Окрелизумаб против интерферона	В группе окрелизумаба годовая частота рецидивов была значительно ниже	2 исследования, n=1656, доказательства высокого качества
		В группе окрелизумаба выявлен более низкий риск прогрессирования инвалидизации на протяжении 3–6 мес. наблюдений	Доказательства среднего качества

Таблица 3. Эффективность болезнь-модифицирующей терапии у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом

№ п/п	Менеджмент	Результат	Примечание
1	Интерферон против плацебо ¹	В группе интерферона выявлен более низкий риск прогрессирования инвалидизации на протяжении 3–6 мес. наблюдений	3 исследования, n=1707, доказательства среднего качества
		В группе интерферона выявлено меньшее число активных поражений	2 исследования, n=970
2	Митоксантрон против плацебо	В группе митоксантрона выявлен более низкий риск прогрессирования инвалидизации на протяжении 2 лет наблюдений	1 исследование, n=194
		Не выявлено преимуществ относительно количества гадолиний-накапливающих очагов на T1-взвешенном изображении на протяжении 1–2 лет наблюдений	
		Преимущество митоксантрона относительно количества очагов на T2-взвешенном изображении на протяжении 2 лет, но не 1 года наблюдений	

¹ Пациентам, которые завершили основное исследование, предлагали интерферон в течение 18 мес. Меньшее число участников в группе с ранним лечением (29%) достигло уровня EDSS ≥8 баллов, чем в группе с отсроченным лечением (36,4%).

Вторично–прогрессирующий рассеянный склероз

Участникам установлен диагноз рассеянного склероза приблизительно 13 лет назад (10–14,7 года). В начале исследования баллы по шкале EDSS варьировались от 4,8 до 5,4 (среднее значение – 5,1) (табл. 3).

Рекомендация №5. Рассмотрите терапию интерфероном бета-1a (подкожно) или интерфероном бета-1b у пациентов с активным вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, принимая во внимание при обсуждении с пациентом сомнительную эффективность, а также профиль безопасности и переносимости этих препаратов.

Рекомендация №6. Рассмотрите возможность терапии митоксантроном у пациентов с активным вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, принимая во внимание при обсуждении с пациентом эффективность и, в частности, профиль безопасности и переносимости этого средства.

Рекомендация №7. Рассмотреть возможность терапии окрелизумабом или кладрибином для пациентов с активным вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом.

Вопрос №3. Эффективна ли болезнь-модифицирующая терапия для пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом по сравнению с отсутствием терапии?

Средний возраст составлял 47 лет. Участникам установлен диагноз первично-прогрессирующего рассеянного склероза в среднем 6 лет назад (2,9–11,4

года), и в начале исследования баллы по шкале EDSS варьировались от 4,7 до 5,2 (среднее значение – 4,9).

Рекомендация №8. Рассмотреть возможность терапии окрелизумабом для пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом.

Рекомендация №9. Всегда обновляйте знания о характеристиках препарата относительно дозировки, специальных предупреждений, мерах предосторожности при использовании, противопоказаниях, мониторинге побочных эффектов и потенциального вреда.

Вопрос №4. У пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом, которые получают болезнь-модифицирующую терапию, наличие ранней активности заболевания (рецидивы и/или прогрессирование инвалидности и/или активность по МРТ через 6/12 мес.) прогнозирует ли повышенный риск инвалидизации?

В целом критерии, которые включали оценку МРТ или МРТ в сочетании с клиническими показателями, имели более высокую прогностическую ценность, чем только клинические критерии.

При рассмотрении только критериев МРТ большую ценность имело наличие новых или увеличивающихся очагов на T2-взвешенном изображении по сравнению с очагами, накапливающими гадолиний на T1-взвешенном изображении.

В одном исследовании были определены 3 критерия как имеющие лучшую прогностическую ценность:

Таблица 4. Эффективность болезнь-модифицирующей терапии у пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом

№ п/п	Менеджмент	Результат	Примечание
1	Интерферон против плацебо ¹	В группе интерферона выявлен более низкий риск прогрессирования инвалидизации на протяжении 3 мес. и 2 лет наблюдений	2 исследования, n=108, доказательства низкого качества
2	Глатирамера ацетат против плацебо	В группе глатирамера ацетата выявлено меньшее число участников с прогрессированием инвалидизации на протяжении 3 лет наблюдений	1 исследование, n=2646, доказательства среднего качества
3	Финголимод против плацебо	Выявлена небольшая разница в пользу финголимода в отношении доли участников с ухудшением состояния здоровья	1 исследование, n=970, доказательства среднего качества
4	Окрелизумаб против плацебо	В группе окрелизумаба выявлен более низкий риск прогрессирования инвалидизации на протяжении 2,5 лет наблюдений	1 исследование, n=732, доказательства высокого качества
		Выявлено преимущество окрелизумаба в отношении объема гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях	
		Выявлено преимущество окрелизумаба в отношении изменения объема мозга на протяжении 2,5 лет наблюдений	

¹ Не было значительных различий между ранним и отсроченным лечением в количестве участников с прогрессированием инвалидности и когнитивной дисфункции (измерено с помощью слухового теста на сложение в заданном темпе Paced Audit Serial Addition – PASAT 3) или изменения объема поражения на T2-взвешенном изображении. Авторы сообщили о положительном влиянии раннего лечения на изменение объема паренхимы мозга.

- одно или несколько новых/недавно увеличенных поражений на T2-взвешенном изображении;
- два или более новых/недавно увеличенных поражений на T2-взвешенном изображении;
- два или более критерия модифицированной шкалы Рио (modified Rio score).

Рекомендация №10. Рассмотреть возможность объединения данных МРТ с клиническими показателями при оценке развития заболевания у пролеченных пациентов.

Вопрос №5. У пациентов с рассеянным склерозом, которые получают болезнь-модифицирующую терапию, следует ли проводить последующее МРТ-исследование в заранее установленное время для мониторинга безопасности и ответа на лечение?

Рекомендация №11. При мониторинге ответа на лечение у пациентов, получающих болезнь-модифицирующую терапию, выполните стандартную контрольную МРТ головного мозга, как правило, в течение 6 мес. после начала лечения и сравните ее с дополнительной МРТ, проведенной, как правило, через 12 мес. после начала лечения. Отрегулируйте сроки проведения МРТ, принимая во внимание следующие аспекты:

- механизм действия препарата (особенно скорость действия);
- активность заболевания (включая клинические и МРТ-измерения).

Рекомендация №12. При мониторинге ответа на лечение у пациентов, получающих болезнь-модифицирующую терапию, измерение новых или увеличивающихся очагов на T2-взвешенном изображении является предпочтительным методом МРТ, дополненным выявлением активных очагов с помощью

контрастирования гадолинием для мониторинга ответа на лечение. Оценка этих параметров требует:

- высококачественное, стандартное МРТ;
- интерпретацию высококвалифицированным специалистом с опытом работы в сфере менеджмента рассеянного склероза.

Рекомендация №13. При мониторинге безопасности лечения у пациентов, получающих болезнь-модифицирующую терапию, выполните стандартную контрольную МРТ головного мозга:

- каждый год у пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией низкого риска;
- более частые МРТ (на 3–6-месячной основе) у пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией высокого риска (положительный анализ на выявление вируса Джона Каннингема (John Cunningham virus – JC), длительность лечения натализумабом более 18 мес.);
- у пациентов с высоким риском прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, во время замены препарата и после начала новой терапии.

Стратегия при неадекватном ответе на болезнь-модифицирующую терапию

Вопрос №6. У пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом, получавших интерферон или глатирамера ацетат, с признаками ранней активности заболевания (рецидивы и/или прогрессирование инвалидизации и/или активность по МРТ через 6/12 мес.), каково преимущество переключения между интерфероном и глатирамера ацетатом против перехода на более эффективные препараты (табл. 5)?

Таблица 5. Результаты перехода на терапию другим препаратом (по сравнению с интерфероном или глатирамера ацетатом)

№ п/п	Препарат	Результат	Примечание (препарат против интерферона/глатирамера ацетата)
1	Алемтузумаб	Более низкая годовая частота рецидивов	0,26 против 0,52; p=0,0002
		Большая доля участников без рецидивов	66% против 47%; p<0,0001
		Снижение доли участников с прогрессированием инвалидизации	13% против 20%; p=0,02
		Меньшее количество участников с новыми или увеличивающимися очагами на T2-взвешенном изображении на протяжении 2 лет после замены	46% против 68%; p<0,00001
2	Финголимод	Снижение частоты рецидивов на протяжении года	Снижение на 61%
		Уменьшение числа очагов, накапливающих гадолиний	Уменьшение на 46–48%
		Уменьшение новых или увеличивающихся очагов на T2-взвешенном изображении	Уменьшение на 21–27%
		Более длительный срок до прогрессирования по EDSS через 2 года после переключения	

Рекомендация №14. Предложите более эффективный препарат пациентам, получающим лечение интерфероном или глатирамера ацетатом, у которых имеются признаки активности заболевания, оцененные в соответствии с рекомендациями, приведенными в вопросах №4 и №5 данного руководства.

Рекомендация №15. При решении вопроса о том, на какой препарат следует перейти, при консультации с пациентом учитывайте следующие факторы:

- характеристики пациента и сопутствующие заболевания;
- профиль безопасности лекарственного средства;
- тяжесть заболевания/активность.

Стратегии при решении вопросов безопасности

Вопрос №7. У пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом, которые прекращают прием высокоэффективного препарата, существует ли риск восстановления/повышения активности заболевания?

Среднее число доз натализумаба, полученных до переключения (на отсутствие лечения, кортикостероиды, интерферон/глатирамера ацетат и финголимод), варьировалось от 19 до 41.

Через 6 мес. после прекращения приема натализумаба наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов между показателями до и после приема препарата (2 против 0,3; $p=0,009$) и уменьшение среднего числа рецидивов (1,1 против 0,07).

Через 1 год после прекращения приема натализумаба в нескольких исследованиях также сообщалось о статистически значимом снижении частоты рецидивов.

Терапия после натализумаба варьировалась во всех этих исследованиях. Пациенты, получавшие финголимод приблизительно через 3 мес. после прекращения приема натализумаба, продемонстрировали значительно сниженную частоту рецидивов, тогда как у тех, кто не получал терапию, наблюдался возврат к той же частоте рецидивов, которая была до начала приема натализумаба.

Появление нового или увеличивающегося очага на T2-взвешенном изображении или любого очага на T1-взвешенном изображении с гадолинием через 1 год после отмены описано у 48% участников, которые прервали прием натализумаба, по сравнению с 54% до приема натализумаба.

Вопрос №8. Какая польза от дальнейшего лечения у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом, которые прекращают принимать высокоэффективный препарат?

Данные 1 исследования указывают на то, что у меньшего числа участников, которые оставались на натализумабе, были рецидивы (4%) по сравнению

с теми, кто переключился на плацебо (17%) или на другие виды терапии (20%) (интерферон, глатирамера ацетат, метилпреднизолон) через 6 мес. после отмены натализумаба.

Рекомендация №16. Когда лечение высокоэффективным лекарственным средством прекращается из-за неэффективности или из-за соображений безопасности, рассмотрите возможность назначения другого высокоэффективного лекарственного средства. При запуске нового препарата учитывайте следующие факторы:

- активность заболевания (клиническая и МРТ-картина), поскольку чем выше активность, тем больше срочность начать другое лечение;
- период полураспада и биологическую активность предыдущего препарата;
- потенциал возобновления активности болезни или даже ухудшение (особенно с натализумабом).

Рекомендация №17. При принятии решений о лечении учитывайте возможность возобновления активности заболевания или даже восстановления после прекращения лечения, особенно с использованием натализумаба.

Долгосрочная терапия

Вопрос №9. Какая польза от продолжения лечения по сравнению с прекращением лечения у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом, получающих болезнь-модифицирующую терапию, которые остаются стабильными в течение длительного периода?

Одно исследование включало пациентов, получавших интерферон или глатирамера ацетат в течение по крайней мере 3 лет. В начале исследования средний возраст составлял 44 года, а средний балл по шкале EDSS – 3,5. Причина прекращения терапии была зарегистрирована только в 40% (26,2% – непереносимость лекарств против рассеянного склероза, 23,8% – отсутствие улучшения, 13% – побочные эффекты и 11% – прогрессирование заболевания).

Сравнивали пациентов, которые продолжили прием препаратов и остановили терапию. Между группами наблюдалось небольшое различие в доле участников, у которых развился рецидив (36% против 37,8%). В группе участников, продолжавших лечение, наблюдался более длительный срок до прогрессирования инвалидности, чем у тех, кто прекратил лечение.

Рекомендация №18. Рассмотреть вопрос о продолжении болезнь-модифицирующей терапии, если пациент стабилен (клинически и по МРТ) и нет проблем, связанных с безопасностью или переносимостью.

Терапия в особых ситуациях: беременность

Вопрос №10. Каким должен быть терапевтиче-

ский подход у женщин с рассеянным склерозом, получающих болезнь-модифицирующую терапию, которые хотят забеременеть или у которых обнаружена незапланированная беременность?

Существуют противоречивые результаты между различными исследованиями относительно недостаточной массы тела ребенка при рождении, самопроизвольного аборта и врожденных пороков развития.

Что касается воздействия интерферона, исследование продемонстрировало отсутствие значимых различий между группами (подвергшихся и не подвергавшихся воздействию болезнь-модифицирующей терапии) в отношении младенцев, рожденных с недостаточной массой тела. Относительно глатирамера ацетата (n=246) доказательства указывают на большее число самопроизвольных абортов в группе, подвергшейся воздействию, чем в группе без болезнь-модифицирующей терапии (8,6% против 6,3%); однако врожденные пороки развития, как сообщалось, были выше в неэкспонированной группе (6,7% против 2,2%).

Рекомендация №19. Сообщите всем женщинам с детородным потенциалом, что болезнь-модифицирующая терапия не допускается во время беременности, за исключением глатирамера ацетата 20 мг/мл.

Список литературы

1. Montalban X., Gold R., Thompson A.J. et al. (2018)ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult. Scler.*; 24 (2): 96–120.

Рекомендация №20. Для женщин, планирующих беременность, если существует высокий риск реактивации заболевания, рассмотрите возможность использования интерферона или глатирамера ацетата до подтверждения беременности. В некоторых очень специфических (активных) случаях продолжение этого лечения во время беременности также может быть рассмотрено.

Рекомендация №21. Для женщин с постоянной высокой активностью обычно рекомендуется отложить беременность. Для тех, кто, несмотря на этот совет, все же решает забеременеть, или происходит незапланированная беременность:

- лечение натализумабом на протяжении всей беременности может быть рассмотрено после полного обсуждения возможных последствий;
- лечение алемтузумабом может быть альтернативным терапевтическим вариантом для планируемой беременности в очень активных случаях при условии, что строго соблюден 4-месячный интервал от последней инфузии до зачатия.

Настоящее руководство будет обновлено через 5 лет. ■

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25

Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В₁₂



А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, Р.М. Алёхина, И.С. Ежова, И.В. Золкина, Е.О. Лошкарёва
Кафедра внутренних болезней медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

В статье отражены современные представления об этиологии дефицита витамина В₁₂, в том числе медикаментозно индуцированного. Особое внимание уделено диагностическим алгоритмам в случае явных и латентных форм дефицита. В качестве метода выбора для диагностики дефицита витамина В₁₂ рекомендуется использовать определение уровня холотранскобаламина, а в качестве дополнительных методов выявления метаболического дефицита витамина В₁₂ – измерение уровней гомоцистеина или метилмалоновой кислоты. Представлены алгоритмы ведения больных с клиническим подозрением на дефицит витамина В₁₂ и с наличием субклинического дефицита. Рассмотрена возможность применения пероральных препаратов витамина В₁₂ для коррекции низкого уровня кобаламина у бессимптомных пациентов, а также в качестве поддерживающей терапии у больных с клиническими проявлениями дефицита витамина В₁₂.

Ключевые слова: дефицит витамина В₁₂, этиология дефицита витамина В₁₂, В₁₂-дефицитная анемия, атрофический аутоиммунный гастрит, макроцитарная анемия, внутренний фактор Касла, диагностика латентных форм дефицита витамина В₁₂, холотранскобаламин, гомоцистеин, метилмалоновая кислота, алгоритмы ведения больных с дефицитом витамина В₁₂, применение пероральных препаратов витамина В₁₂, гидроксикобаламин, цианокобаламин, пернициозная анемия.

A.L. Krasnovskiy, S.P. Grigor'iev, R.M. Alyokhina, I.S. Ezhova, I.V. Zolkina, E.O. Loshkareva
Department of Internal Medicine of the Faculty of Medical and Biological State Budgetary Educational Institution N.I. Pirogov
Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Modern diagnostic and treatment of vitamin В₁₂ deficiency

An article reflects modern concepts of the etiology of vitamin В₁₂ deficiency including medication-induced conditions. Particular attention is paid to diagnostic algorithm in case of overt and latent forms of deficit. As the method of choice for the diagnosis of vitamin В₁₂ deficiency it is recommended to determine the level of holotranscobalamin and use additional methods for detecting metabolic deficiency of vitamin В₁₂ – to study the levels of homocysteine and methylmalonic acid. Diagnostic algorithms for patients with clinical suspicion of vitamin В₁₂ deficiency and the presence of subclinical deficiency. We reviewed the possibility of vitamin В₁₂ oral preparations to correct low levels of cobalamin in asymptomatic patients, as well as maintenance therapy in patients with clinical signs of vitamin В₁₂ deficiency.

Keywords: vitamin В₁₂ deficiency, etiology of vitamin В₁₂ deficiency, В₁₂-deficiency anemia, atrophic autoimmune gastritis, macrocytic anemia, intrinsic factor, diagnosis of latent forms of vitamin В₁₂ deficiency, holotranscobalamin, homocysteine, methylmalonic acid, algorithms for the management of patients with vitamin В₁₂ deficiency, oral vitamin В₁₂ formulations, hydroxocobalamin, cyanocobalamin, pernicious anema.

Введение

Классическая картина В₁₂-дефицитной анемии описана Томасом Аддисоном в середине XIX в.: глоссит с характерными неврологическими проявлениями на фоне анемического синдрома. В таких случаях распознавание заболевания не составляет большого тру-

да и требует лишь лабораторного подтверждения перед назначением лечения, своевременное начало которого часто приводит к полному выздоровлению пациента. Серьезной диагностической проблемой является наиболее часто встречающаяся субклиническая форма дефицита витамина В₁₂ –

без развития анемии. Отсроченная терапия может приводить к развитию стойких неврологических отклонений. В связи с этим особую важность приобретает знание неспецифических проявлений дефицита витамина В₁₂, причин его возникновения, а также информативных подходов к диагностике и

эффективных методов лечения этого состояния [1]. Патологический процесс при дефиците витамина B_{12} затрагивает практически все органы и системы, характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят, помимо длительности существования и степени выраженности дефицита, от целого ряда сопутствующих факторов. Умеренный дефицит манифестирует с клинических проявлений общеанемического синдрома (одышка, учащенное сердцебиение, бледность, головокружение и т.п.), появляется хантеровский глоссит (атрофия сосочков, «лакированный» язык), а затем присоединяются неврологические нарушения (дистальная сенсорная нейропатия). Однако такая последовательность возникновения симптомов вовсе не обязательна: неврологические проявления часто предшествуют развитию анемического синдрома и отклонений в клиническом анализе крови (макроцитарная анемия, панцитопения), а хантеровский глоссит встречается не более чем в 10% случаев.

Дегенеративные изменения спинного мозга проявляются в демиелинизации волокон, составляющих задние и латеральные канатики. Без лечения двусторонняя периферическая нейропатия может прогрессировать до аксональной дегенерации и гибели нейронов. Эти изменения ведут к нарушению проприоцептивной и вибрационной чувствительности и арефлексии. Появляются неуверенная походка, неловкость движений, которые сменяются спастической атаксией. Поражение периферических нервов проявляется нарушением восприятия вкуса и запахов, атрофией зрительного нерва. В крайне тяжелых случаях завершается такая картина развитием деменции, возможны эпизоды развернутого психоза с галлюцинозом, паранойей и тяжелой депрессией [2]. В 20% случаев такие неврологические проявления выявляются

изолированно без сопутствующей анемии. В связи с этим дефицит витамина B_{12} необходимо включать в дифференциально-диагностический ряд у больных с неврологической симптоматикой неясного генеза, а промедление в установке диагноза и лечении может вести к необратимым последствиям.

Этиология дефицита витамина B_{12}

Причиной классической B_{12} -дефицитной анемии является аутоиммунная деструкция париетальных клеток желудка, что ведет к развитию атрофического аутоиммунного гастрита со сниженной продукцией внутреннего фактора Касла (ВФК), в комплексе с которым происходит всасывание 99% поступающего в желудок витамина B_{12} (внешнего фактора Касла). К причинам дефицита витамина B_{12} относят также сниженное потребление богатой этим витамином пищи (в первую очередь животного происхождения, например, у строгих вегетарианцев, немущих) и злоупотребление алкоголем. Однако в последние годы ведущим этиологическим фактором выступает нарушение высвобождения витамина B_{12} , связанного с транспортными белками пищи, вследствие гипохлоридного состояния, в том числе медикаментозно индуцированного (прием ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, антацидов), у больных после хирургических вмешательств на желудке. Показано, что риск развития B_{12} -дефицитного состояния прямо пропорционален дозировке и длительности приема ингибиторов протонной помпы и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, а после их отмены риск значительно снижается [3]. Показано также развитие дефицита витамина B_{12} у больных, длительно принимающих метформин [4]. Механизмы развития дефицита в этом случае не установлены, однако отмечается зависимость

от длительности лечения и дозы препарата. Увеличение уровня гомоцистеина на фоне снижения концентрации витамина B_{12} повышает исходно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа, в связи с чем, по мнению некоторых авторов, необходим скрининг дефицита витамина B_{12} среди больных, получающих метформин [4].

Диагностика

Несмотря на высокую частоту и потенциальную тяжесть B_{12} -дефицитных состояний, международных согласительных документов относительно методов диагностики и лечения до сих пор нет. Со временем меняется диагностический арсенал, накапливается клинический опыт, в связи с этим представляется актуальным ознакомление врачей с современными рекомендациями по ведению больных с данной патологией [5].

Клиническая значимость изолированного снижения уровня кобаламина (без клинических проявлений) сомнительна, в то же время у больных с явными клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} уровень кобаламина может оставаться в нормальных пределах (ложно-нормальное содержание кобаламина). Следовательно, в ряде случаев оправданно использование дополнительных методов диагностики для выявления функционального или биохимического дефицита. К таким тестам относится определение плазменного уровня гомоцистеина, метилмалоновой кислоты (ММК) и сывороточной концентрации холотранскобаламина. К сожалению, указанные исследования можно выполнить далеко не во всех лабораториях, осложняет ситуацию также отсутствие стандартных референсных границ. Таким образом, приходится констатировать отсутствие «золотого стандарта» диагностики дефицита витамина B_{12} .

В связи с тем что кобаламин и фолиевая кислота принимают участие в одних и тех же биохимических процессах и дефицит обоих витаминов приводит к развитию макроцитарной анемии, их уровень определяют одновременно. При истинном дефиците витамина B_{12} уровень фолиевой кислоты, как правило, оказывается нормальным или даже повышенным, однако возможен и комбинированный дефицит. При дефиците витамина B_{12} и/или фолиевой кислоты в клиническом анализе крови выявляется макроцитарная, гипорегенераторная анемия в сочетании с появлением гиперсегментированных нейтрофилов. В то же время указанные изменения не являются специфичными и могут отсутствовать на ранних и даже поздних стадиях дефицита. Макроцитоз встречается при миелодиспластическом синдроме, у больных, злоупотребляющих алкоголем, страдающих заболеваниями печени, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом, при гемолизе, после кровотечений и спленэктомии. Развитие макроцитоза возможно также на фоне приема некоторых лекарственных препаратов: используемых для лечения пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека/синдрома приобретенного иммунного дефицита (ингибиторов обратной транскриптазы, таких как ставудин, ламивудин, зидовудин), антиконвульсантов (вальпроевая кислота, фенитоин), антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат), цитостатиков (алкилирующие агенты, пиримидин, ингибиторы пуринов), триметоприма/сульфаметоксазола, бигуанидов (метформин), холестирамина. Описаны также случаи ложного макроцитоза вследствие холодовой агглютинации, гипергликемии, выраженного лейкоцитоза [6]. При отсутствии дополнительных клинических и лабораторных проявлений изолированный макроцитоз не требует проведения дополнительных обследований

[7]. В то же время при наличии дефицита витамина B_{12} макроцитоз может отсутствовать: у 25% больных с неврологическими проявлениями размер эритроцитов не меняется, т.е. нормальный размер эритроцитов не исключает наличия дефицита витамина B_{12} .

Определение сывороточного уровня кобаламина в настоящее время является рекомендуемым начальным методом обследования больных с подозрением на дефицит витамина B_{12} . При этом определяется общий кобаламин: как «неактивная» форма (хологаптокоррин – связанный с транскобаламином I и транскобаламином III витамин B_{12}), так и «активная» (холотранскобаламин – связанный с транскобаламином II витамин B_{12}). К сожалению, чувствительность и специфичность метода далеки от 100%, что не позволяет рассматривать его в качестве основного ориентира при постановке диагноза. В сомнительных случаях необходимо изучение вовлеченных в те же метаболические процессы, что и витамин B_{12} , субстратов (гомоцистеин, ММК), по уровню которых судят о метаболическом или биохимическом дефиците витамина B_{12} .

Считается, что уровень сывороточного общего кобаламина <148 пмоль/л (200 нг/л) обладает чувствительностью 97% в диагностике дефицита витамина B_{12} [8]. В то же время консенсуса относительно того, что считать пороговым значением, нет. В частности, непонятно, какой уровень считать субклиническим дефицитом для его диагностики и лечения на ранних стадиях. Высокий титр антител к ВФК может приводить к ложнонормальным результатам анализа на уровень кобаламина, что следует учитывать при интерпретации результатов [9].

Нужно также помнить о причинах повышения уровня кобаламина: прием препаратов витамина B_{12} (в том числе комплексных) перорально или в инъекциях (в таких случаях также изменяется

картина периферической крови: например, на 8-й день таких инъекций у больных с дефицитом кобаламина может отмечаться ретикулоцитоз, что при плохо собранном лекарственном анамнезе направляет диагностический поиск по ложному пути), алкогольная болезнь печени, цирроз печени и острый гепатит, почечная недостаточность, хронический миелолейкоз, острый лейкоз, истинная полицитемия и миелофиброз, гепатоцеллюлярный рак, метастатическое поражение печени, рак молочной железы и рак толстой кишки. В таких случаях возможно парадоксальное повышение уровня кобаламина в крови при наличии симптомов дефицита витамина B_{12} и подтверждении биохимического (метаболического) дефицита по увеличению концентраций гомоцистеина и ММК. Повышение уровня кобаламина в этих случаях связано с повышением концентрации неактивного витамина B_{12} (хологаптокоррина), в то время как уровень транскобаламина II и связанного с ним активного витамина B_{12} снижается, не обеспечивая ткани достаточным количеством последнего. Таким пациентам параллельно с исключением перечисленных заболеваний может быть показано проведение пробного лечения препаратами витамина B_{12} .

Дефицит кобаламина уже на ранних сроках, порой до развития клинических проявлений, приводит к повышению сывороточной концентрации гомоцистеина, причем выраженность повышения пропорциональна степени тяжести дефицита. Однако повышение уровня гомоцистеина неспецифично для дефицита витамина B_{12} , его отмечают также при дефиците фолиевой кислоты, витамина B_9 , у больных с почечной недостаточностью, гипотиреозом, известна наследственная предрасположенность к гипергомоцистеинемии. Референсные пределы для гомоцистеина также не унифицированы, хотя в большинстве лабораторий за повышенный уро-

вень принимается концентрация >15 мкмоль/л, в то же время признается необходимость разработки собственных нормативов каждой конкретной лабораторией в зависимости от используемого метода анализа. При определении уровня гомоцистеина особенно большое значение придается преаналитическому этапу анализа: образец крови должен храниться в холодильнике, а центрифугирование должно быть проведено в течение 2 ч. после получения образца.

Плазменный уровень ММК повышается при дефиците витамина B_{12} , однако рост его отмечается также у больных с почечной недостаточностью, при гемоконцентрации и синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Несмотря на эти ограничения, выраженное повышение ММК ($>0,75$ мкмоль/л) типично именно для дефицита витамина B_{12} , хотя разные лаборатории дают различный верхний предел нормальных значений (от 0,27 до 0,75 мкмоль/л). Уровень ММК определяется дорогим методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии, что ограничивает его широкое применение. Ложнонизкий уровень кобаламина при нормальном значении ММК и гомоцистеина может отмечаться у больных парапротеинемией, при этом после лечения данной патологии уровень кобаламина возвращается к норме.

Более высокая специфичность определения уровня холотранскобаламина по сравнению с уровнем кобаламина в диагностике дефицита витамина B_{12} была показана в нескольких исследованиях с оценкой уровня ММК в качестве референсного метода [10–12]. Авторы указанных исследований полагают, что определение уровня холотранскобаламина должно рассматриваться в качестве метода выбора для диагностики дефицита кобаламина. В то же время высказывается мнение, что выбранный

в этих исследованиях референсный метод не может считаться таковым с учетом ограничений по чувствительности и специфичности ММК, описанных ранее [13, 14]. Несмотря на это, «серая зона» (т.е. интервал пограничных значений, при которых невозможна однозначная интерпретация результата) анализа на уровень холотранскобаламина меньше, чем «серая зона» анализа на концентрацию кобаламина, при этом улучшены чувствительность и специфичность нового метода.

У здоровых людей уровень холотранскобаламина колеблется от 19–42 пмоль/л (нижняя граница нормы) до 134–157 пмоль/л (верхняя граница нормы). По результатам недавно проведенного исследования, наименьшим нормальным значением этого показателя следует считать уровень <32 пмоль/л. Определение уровня холотранскобаламина в рутинной клинической практике позволит уменьшить долю результатов, не подлежащих однозначной интерпретации, особенно у больных старше 65 лет. Уровень кобаламина физиологически снижается при беременности и при приеме гормональных контрацептивов, однако концентрация холотранскобаламина не подвержена таким колебаниям, что делает его более надежным инструментом для оценки дефицита витамина B_{12} в этих клинических ситуациях [15]. Если учесть, что определение концентрации холотранскобаламина возможно при стандартном оснащении современной клинической лаборатории, а также не требует соблюдения особых условий на преаналитическом этапе, диагностические преимущества этого теста позволяют полагать, что в ближайшем будущем он будет рассматриваться в качестве метода выбора в начале диагностического поиска при подозрении на дефицит витамина B_{12} .

Аутоиммунный гастрит – одна из причин необратимого сниже-

ния выработки ВФК, что ведет к развитию дефицита витамина B_{12} и мегалобластной анемии. Он может сопутствовать другим аутоиммунным заболеваниям, таким как тиреоидит Хашимото, сахарный диабет 1-го типа, витилиго и гипокортицизм. Диагноз аутоиммунного гастрита подтверждается наличием антител к ВФК (АТ-ВФК). АТ-ВФК обладают высокой специфичностью в диагностике аутоиммунного гастрита (низкая частота ложноположительных результатов), в то время как чувствительность этого анализа невелика (40–60%), поэтому отсутствие повышения уровня АТ-ВФК не позволяет исключить диагноз «аутоиммунный гастрит» (в таком случае можно говорить о «серонегативном» варианте по аналогии с серонегативными вариантами других аутоиммунных заболеваний). Частота серопозитивных результатов увеличивается с возрастом, а также выше в некоторых этнических группах (латиноамериканцы, афроамериканцы). Аутоиммунный гастрит – относительно редкое заболевание, поэтому проведение скрининга в общей популяции не оправданно. Вероятность диагноза повышается при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний, а также у больных с отягощенной по аутоиммунному гастриту наследственностью. Высокий титр АТ-ВФК может приводить к ложнонормальным результатам исследования на сывороточный уровень кобаламина. В связи с этим при подозрении на дефицит витамина B_{12} (у пациентов с макроцитарной анемией или фундулярным миелозом) определение уровня АТ-ВФК показано даже при нормальном (ложнонормальном) содержании кобаламина. В этих случаях показано определение уровня гомоцистеина или ММК с учетом особенностей преаналитического этапа анализа для диагностики биохимического (метаболического) дефицита витамина B_{12} .

Нужно также учитывать, что некоторые виды анализа на АТ-ВФК (автоматизированный хемилюминесцентный анализ связывания кобаламина) могут давать ложноположительные результаты, если пациенту недавно проводили инъекции препаратов кобаламина. В таких случаях к лабораторным наборам прилагается инструкция, в соответствии с которой проведение анализа невозможно, если уровень кобаламина в плазме превышает определенный порог (обычно >295 пмоль/л, или 400 нг/л). Результаты анализов, основанных на связывании свиного или рекомбинантного внутреннего фактора, не зависят от содержания кобаламина в плазме и могут использоваться на фоне лечения препаратами витамина В₁₂. Положительный результат анализа на антитела к париетальным клеткам желудка встречается у 10% здоровых людей, т.е. тест обладает невысокой специфичностью, в связи с чем положительный результат недостаточен для диагностики аутоиммунного гастрита. При подозрении на аутоиммунный (а значит, атрофический) гастрит показано выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) для исключения озлокачествления, в то же время необходимости в выполнении контрольной ЭГДС у таких больных нет.

Лечение дефицита витамина В₁₂

Существуют разные схемы лечения дефицита витамина В₁₂. В соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве по диагностике и лечению дефицита витамина В₁₂ Общества гематологов Великобритании (2014), лечение проводится с помощью внутримышечных (в/м) инъекций гидроксикобаламина. При отсутствии неврологических проявлений лечение начинают с дозы 1000 мкг в день 3 раза в неделю в течение 2 нед.,

при наличии неврологических симптомов – через день в течение 3 нед., дальнейшая тактика определяется в зависимости от наличия или отсутствия клинического улучшения.

У больных с тяжелой анемией на фоне лечения препаратами витамина В₁₂ может развиваться гипокалиемия, требующая одновременного назначения препаратов калия. На 7–10-й день лечения у больных с анемией ожидается ретикулоцитарный криз. Если этого не происходит, возможно, имеет место латентный железодефицит и/или дефицит фолиевой кислоты. Если эти причины исходно исключены, необходимо продолжить диагностический поиск для выявления альтернативной причины анемии. Поддерживающая терапия для больных без неврологических симптомов заключается в назначении гидроксикобаламина в дозе 1000 мкг в/м 1 раз в 3 мес., при наличии неврологического дефицита после достижения клинического эффекта гидроксикобаламин вводится в/м в дозе 1000 мкг 1 раз в 2 мес. Исследований, которые подтверждали бы эффективность и безопасность более высоких дозировок препарата, нет.

В России препараты гидроксикобаламина и метилкобаламина не зарегистрированы, единственной лечебной формой витамина В₁₂ является цианокобаламин. В соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве по гематологии под ред. А.И. Воробьева [12], для лечения В₁₂-дефицитной анемии цианокобаламин применяется по 1000 мкг в/м ежедневно в течение 4–6 нед., а гидроксикобаламин – по 1000 мкг в/м через день или по 500 мкг ежедневно в течение 4 нед. Таким образом, 1000 мкг цианокобаламина приравниваются к 500 мкг гидроксикобаламина. После полной нормализации показателей крови проводят закрепляющую терапию: в течение

2 мес. цианокобаламин вводят по 1000 мкг еженедельно, а затем пожизненно (при неустранимой причине, например, у больных аутоиммунным гастритом или после гастрэктомии) по 1000 мкг 1 раз в месяц. Оксикобаламин можно вводить в меньшей дозе и реже – по 500 мкг 1 раз в 10 дней в течение первых 2 мес., затем по 500 мкг 1 раз в месяц пожизненно.

Гидроксикобаламин обычно переносится хорошо, к побочным эффектам относятся зуд, высыпания на коже, озноб, лихорадка, приливы жара, тошнота, головокружение и редко – анафилактические реакции вследствие гиперчувствительности к кобальту или другим компонентам препарата. С учетом перекрестной сенсибилизации к гидроксикобаламину и цианокобаламину лечение больных с аллергическими реакциями на препараты витамина В₁₂ представляет большую проблему. Аллергологическое тестирование помогает в выборе подходящего препарата. В случае крайней необходимости лечение препаратами витамина В₁₂ проводится в условиях стационара «под прикрытием» глюкокортикоидов, при этом должно быть все готово для оказания экстренной медицинской помощи в случае развития реакций гиперчувствительности.

Необходимо также отметить важность учета почечной функции, что стало очевидным после анализа результатов исследования DIVIN (витаминотерапия при диабетической нефропатии): назначение витаминов в высоких дозах (фолиевая кислота 2,5 мг, пиридоксин 25 мг и цианокобаламин 1000 мкг в сутки) приводило к ускоренному снижению скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, применение цианокобаламина у больных с почечной недостаточностью может ухудшать отдаленный прогноз по основному заболеванию. В подобных случаях, возможно,

следует отдавать предпочтение другим препаратам витамина В₁₂ [17].

Прием цианокобаламина перорально в высоких дозах (1000–2000 мкг) обеспечивает пассивное (независимое от ВФК) всасывание 1% потребляемой дозы, что может покрывать не только суточную потребность в витамине В₁₂, но и оказывать лечебный эффект у больных с дефицитом витамина. В нескольких небольших рандомизированных исследованиях было показано, что лечение витамином В₁₂ перорально в высоких дозах не уступает по эффективности введению препарата в/м как в отношении нормализации биохимических показателей (уровень кобаламина, гомоцистеина и ММК), так и в отношении купирования клинических проявлений (макроцитарной анемии и неврологических симптомов) [18, 19]. В своем исследовании М.С. Castelli и соавт. изучали эффективность ежедневного перорального приема цианокобаламина в дозе 1000 мкг в течение 90 дней в сравнении с в/м инъекциями [18]. Оба подхода оказались эквивалентны при оценке способности нормализовывать уровень кобаламина к 60-му дню лечения и уровни гомоцистеина и ММК к 90-му дню у больных с исходно низкой концентрацией кобаламина в крови. А.М. Kuzminski и соавт. сравнивали аналогичную схему в/м введения цианокобаламина с ежедневным пероральным приемом препарата в дозе 2 мг в течение 120 дней у больных с В₁₂-дефицитной анемией или с неврологическими проявлениями дефицита [19]. В обеих группах происходило быстрое купирование симптомов дефицита, к 120-му дню по биохимическим параметрам (уровни кобаламина, гомоцистеина и ММК) препарат в пероральной форме превосходил в/м. В Кокрановском обзоре 2015 г. также показано, что лечение витамином В₁₂ перорально

не уступает по эффективности введению препарата в/м [20]. В серии клинических наблюдений было показано, что перевод больных с в/м инъекций на прием препарата перорально в течение 18 мес. не сопровождался рецидивом клинических или гематологических проявлений, которые требовали бы возобновления инъекционной терапии. При этом лечение таблетированной формой оказалось предпочтительным и для больных – 83% не пожелали возвращаться к инъекционной форме [21]. В другом аналогичном исследовании спустя 6 мес. после перевода на ежедневный пероральный прием витамина В₁₂ 71% пациентов высказались в пользу этого более комфортного, с их точки зрения, метода лечения [22].

Необходимость являться в клинику или вызывать медсестру для проведения в/м инъекций отнимает время у больных и у медицинского персонала, инъекции болезненны, сопряжены с риском постинъекционных осложнений, в том числе кровоизлияний у больных, получающих антиагреганты или антикоагулянты, кроме того, инъекционная терапия обходится дороже. В канадском исследовании посчитано, что перевод больных с дефицитом витамина В₁₂ с инъекционной на пероральную терапию в течение 5 лет сэкономит для бюджета здравоохранения 13,6 млн. долларов США [23].

Несмотря на очевидные преимущества таблетированной терапии, врачи по-прежнему придерживаются назначения препарата в инъекциях. В какой-то мере это связано с тем, что практически все исследования по оценке эффективности пероральной терапии проводились в условиях стационара и тщательного наблюдения за больными, что не позволяет экстраполировать результаты на обычную амбулаторную практику, где приверженность к лечению будет, очевидно, ниже. По понятным

соображениям, таблетированная терапия не будет эффективна у больных с синдромом мальабсорбции (например, после резекции подвздошной кишки, при тяжелой нелеченой целиакии). Но главная причина заключается в том, что препарат практически недоступен в какой-либо иной форме, кроме инъекционной. Таблетированные формы активно используются только в Швеции и Канаде [24]. В Государственном реестре лекарственных средств России зарегистрировано единственное вещество по международному непатентованному названию для лечения дефицита витамина В₁₂ – цианокобаламин, причем подавляющее большинство зарегистрированных препаратов производятся в инъекционной форме. Цианокобаламин в невысоких дозах (50–200 мкг) входит в состав комбинированных таблетированных поливитаминных препаратов или витаминно-минеральных комплексов, в то же время неинъекционных средств для специфического лечения дефицита витамина В₁₂ практически нет. В 2008 г. зарегистрирован цианокобаламин в форме ректальных свечей (цикоминальффарм, 500 мкг). В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарат следует вводить 2 раза в сутки. Однако купить это лекарственное средство, например в Москве, практически невозможно: в аптеках его нет. Высокое содержание цианокобаламина (до 5000 мкг в таблетке) можно встретить в некоторых биологически активных добавках, отношении к которым среди врачей справедливо настороженное вследствие отсутствия доказательств их эффективности и безопасности. Играет роль и недостаточная осведомленность врачей о возможности лечения дефицита витамина В₁₂ неинъекционными средствами. В учебниках по физиологии и фармакологии для медицинских высших учебных

заведений до сих пор указывается, что «усвоение витамина V_{12} , поступающего в организм с пищевыми продуктами, возможно лишь при взаимодействии его с внутренним фактором Касла» [24]; «если внутренний фактор по каким-либо причинам отсутствует (например, в результате резекции желудка), цианокобаламин следует вводить парентерально» [25]. В то же время уже более 60 лет назад доказано, что около 1% поступающего через желудочно-кишечный тракт витамина V_{12} всасывается путем пассивной диффузии независимо от ВФК. С учетом суточной потребности в витамине V_{12} , которая составляет 3 мкг [24], дозировка 1000 мкг в таблетках в полной мере покрывает физиологическую потребность и может обеспечивать терапевтический эффект у больных с дефицитом витамина V_{12} даже в случае отсутствия ВФК (например, у больных аутоиммунным гастритом, после резекции желудка) [20]. В руководстве по гематологии под ред. А.И. Воробьева также указывается, что пероральное применение препарата в высоких дозах является альтернативой инъекционному пути введения: лечение начинается с ежедневного приема лекарственного средства в дозе 2000–4000 мкг в течение 4–6 нед., поддерживающая терапия – 1000 мкг цианокобаламина пожизненно [16]. Таким образом, отечественные рекомендации допускают возможность лечения больных таблетированными формами витамина V_{12} , что позволяет надеяться на появление отечественных препаратов.

Предпринимаются попытки улучшить всасывание энтеральных форм витамина V_{12} с помощью изменения способа введения. Например, в исследовании А. Sharabi и соавт. показано, что прием препарата в форме таблеток для рассасывания не уступал по эффективности приему внутрь [26]. Учитывая ограниченный объем доказательных

данных, в руководстве Общества гематологов Великобритании по лечению дефицита витамина V_{12} указывается, что начинать лечение, особенно у больных с тяжелым дефицитом, следует все же с инъекционной формы с возможным переходом на поддерживающий пероральный прием. Отмечается, что некоторые больные могут предпочесть поддерживающую терапию в виде инъекций, полагая такое лечение более эффективным и удобным (отсутствие необходимости в ежедневном приеме препарата). При субклиническом дефиците кобаламина может быть эффективной терапия низкими дозами витамина V_{12} (50 мкг), однако в этих случаях следует соблюдать осторожность, чтобы не оставить без адекватного лечения латентные формы дефицита на фоне аутоиммунного гастрита. В этих целях больных предупреждают о необходимости немедленно сообщить врачу о появлении неврологических или иных симптомов дефицита.

Субклинический дефицит витамина V_{12} встречается у больных с латентным течением атрофического гастрита, а также как проявление синдрома мальабсорбции на фоне лечения метформином или препаратами, снижающими продукцию кислоты железами желудка. Короткий курс лечения низкими дозами кобаламина при отсутствии классических клинических проявлений дефицита может оказаться полезным для таких больных, особенно в пожилом возрасте, так как у этих пациентов часто развивается мальабсорбция, а восполнение субклинического дефицита витамина V_{12} может улучшать когнитивные функции.

Заключение

В заключение приведем резюме рекомендаций гематологов по диагностике и лечению дефицита витамина V_{12} [5, 27]. Наличие овальных макроцитов и гиперсегментированных нейтрофилов

в мазке периферической крови в сочетании с увеличением среднего объема эритроцитов требует исключения дефицита витамина V_{12} или фолиевой кислоты.

- Подозрение на дефицит витамина V_{12} требует одновременного исследования на уровень фолиевой кислоты с учетом тесной физиологической взаимосвязи функций этих витаминов.
- Клинически выраженный или субклинический дефицит витамина V_{12} является показанием для обследования в целях выявления причины дефицита (в том числе сбор подробного анамнеза, проведение ЭГДС (диагностика атрофического гастрита), исследование кала на яйца гельминтов, диагностика более редких причин).
- Интерпретация результатов лабораторных тестов, отражающих уровень витамина V_{12} , должна проводиться с обязательным учетом клинических проявлений. При наличии характерной для дефицита витамина V_{12} клинической картины уровень кобаламина <148 пмоль/л (200 нг/л) следует расценивать как подтверждение дефицита.
- Необходимо помнить о возможности ложного занижения уровня кобаламина, например, у больных с дефицитом фолиевой кислоты и в связи с лабораторной погрешностью, поэтому при расхождении клинических и лабораторных данных показано проведение дополнительных исследований.
- Неврологические проявления дефицита витамина V_{12} могут предшествовать развитию макроцитоза и анемии.
- В случаях обоснованного клинического подозрения на наличие дефицита витамина V_{12} при сомнительных (не поддающихся одно-

значной интерпретации) результатах определения сывороточной концентрации кобаламина в качестве дополнительных методов диагностики биохимического (метаболического) дефицита витамина В₁₂ можно использовать изучение уровней гомоцистеина или ММК. При этом следует учитывать, что анализ на ММК более специфичен в диагностике дефицита витамина В₁₂, а результаты обоих исследований зависят от сохранности почечных функций.

- Определение уровня холотранскобаламина должно рассматриваться в качестве метода выбора для диагностики дефицита витамина В₁₂.
- У больных с низким уровнем кобаламина при отсутствии анемии и признаков мальабсорбции показано исследование уровня АТ-ВФК для выявления латентно протекающего аутоиммунного гастрита.
- Определение антител к париетальным клеткам желудка в целях диагностики аутоиммунного гастрита при отсутствии клинического или лабораторного подозрения на его развитие не рекомендуется.
- Больным с подтвержденным диагнозом аутоиммунного гастрита (повышение уровня АТ-ВФК) с развитием анемии показана пожизненная поддерживающая терапия препаратами витамина В₁₂.
- При обоснованном клиническом подозрении на аутоиммунный гастрит у больных, негативных по АТ-ВФК, необходимо проводить лечение препаратами витамина В₁₂. Клиническая эффективность в таких случаях оправдывает диагноз серонегативного

аутоиммунного гастрита, который требует такого же подхода к терапии, как и серопозитивный вариант: пожизненная поддерживающая терапия препаратами витамина В₁₂.

- Лечение пероральными препаратами рекомендовано для коррекции низкого уровня кобаламина у бессимптомных пациентов, а также в качестве поддерживающей терапии после курса инъекций у больных с клиническими проявлениями дефицита витамина В₁₂.
- Сывороточный уровень кобаламина >148 пмоль/л (200 нг/л) при обоснованном клиническом подозрении на дефицит витамина В₁₂ требует проведения дополнительных тестов (определение уровней ММК, гомоцистеина или холотранскобаламина) с последующей попыткой лечения больных препаратами витамина В₁₂ для оценки клинического эффекта.
- У больных с субклиническим дефицитом кобаламина по результатам повторных анализов показано лечение препаратами кобаламина перорально в низкой дозе (50 мкг ежедневно) в течение 4 нед. Уровень кобаламина необходимо повторно оценить через 3 мес., при сохраняющемся дефиците показано проведение тестов 2-й линии (ММК, гомоцистеин, холотранскобаламин).
- При приеме метформина следует определять уровень кобаламина 1-й раз через полгода, а затем раз в год.
- При отсутствии симптомов дефицита витамина В₁₂ у женщин, получающих заместительную гормональную терапию или принимающих гормональные препараты в контрацептивных целях,

при умеренном снижении уровня кобаламина (110–148 пмоль/л) рекомендуется употреблять богатую витамином В₁₂ пищу, возможно назначение низкой дозы витамина В₁₂ перорально.

- Беременность приводит к снижению уровня кобаламина в плазме крови.
- При наличии клинических проявлений дефицита кобаламина во время беременности рекомендуется провести курс из 3 инъекций витамина В₁₂ с последующим анализом на уровень кобаламина через 2 мес. после родов, чтобы удостовериться в отсутствии истинного дефицита.
- Во время беременности по возможности следует определять уровень сывороточного холотранскобаламина, так как этот маркер обладает высокой специфичностью в отношении дефицита витамина В₁₂ у беременных.
- Вегетарианская диета предполагает высокую вероятность развития дефицита витамина В₁₂, поэтому таким пациентам показан скрининг на дефицит кобаламина, особенно во время беременности и в период грудного вскармливания. При выявлении дефицита, а также беременным женщинам и кормящим матерям следует рекомендовать соответствующим образом скорректировать диету либо добавить препараты, содержащие витамин В₁₂ в низких дозах, перорально.
- В группе риска по развитию дефицита витамина В₁₂ находятся больные, перенесшие хирургические операции на желудке (по поводу рака, ожирения), а также больные, страдающие атрофическим гастритом или длительно принимающие антисекреторные препараты. ■

Список литературы

1. Hvas A.M., Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency-an update. *Haematologica*. – 2006; 91 (11): 1506–12.
2. Hunt A., Harrington D., Robinson S. Vitamin B₁₂ deficiency. *BMJ*. – 2014; 349: g5226.
3. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA*. – 2013; 310 (22): 2435–42.
4. de Jager J., Kooy A., Leher P. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. – 2010; 340: c2181.
5. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. – 2014; 166 (4): 496–513.
6. Kaferle J., Strzoda C.E. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*. – 2009; 79 (3): 203–8.
7. Galloway M., Hamilton M. Macrocytosis: pitfalls in testing and summary of guidance. *BMJ*. – 2007; 335 (7625): 884–6.
8. Carmel R., Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep*. – 2006; 5 (1): 23–33.
9. Carmel R., Agrawal Y.P. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N. Engl J. Med*. – 2012; 367 (4): 385–6.
10. Heil S.G., de Jonge R., de Rotte M.C. et al. Screening for metabolic vitamin B₁₂ deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B₁₂ deficiency: a multicentre study. *Ann Clin Biochem*. – 2012; 49 (Pt 2): 184–9.
11. Nexø E., Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr*. – 2011; 94 (1): 359S–65S.
12. Valente E., Scott J.M., Ueland P.M. et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin and other indicators of tissue vitamin B₁₂ status in the elderly. *Clin Chem*. – 2011; 57 (6): 856–63.
13. Schrempf W., Eulitz M., Neumeister V. et al. Utility of measuring vitamin B₁₂ and its active fraction, holotranscobalamin, in neurological vitamin B₁₂ deficiency syndromes. *J. Neurol*. – 2011; 258 (3): 393–401.
14. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B₁₂) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr*. – 2011; 94 (1): 348S–58S.
15. Greibe E., Andreassen B.H., Lildballe D.L. et al. Uptake of cobalamin and markers of cobalamin status: a longitudinal study of healthy pregnant women. *Clin Chem Lab Med*. – 2011; 49 (11): 1877–82.
16. Руководство по гематологии в 3 т. Т. 3. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Ньюдиамед, 2005.
17. Spence J.D. Metabolic vitamin B₁₂ deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr Res*. – 2016; 36 (2): 109–16.
18. Castelli M.C., Friedman K., Sherry J. et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B₁₂ formulation and intermittent intramuscular vitamin B₁₂ in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther*. – 2011; 33 (3): 358–71.e2.
19. Kuzminski A.M., Del Giacco E.J., Allen R.H. et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. – 1998; 92 (4): 1191–8.
20. Vidal-Alaball J., Butler C.C., Cannings-John R. et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. – 2005; (3): CD004655.
21. Nyholm E., Turpin P., Swain D. et al. Oral vitamin B₁₂ can change our practice. *Postgrad Med J*. – 2003; 79 (930): 218–20.
22. Kwong J.C., Carr D., Dhalla I.A. et al. Oral vitamin B₁₂ therapy in the primary care setting: a qualitative and quantitative study of patient perspectives. *BMC Fam Pract*. – 2005; 6 (1): 8.
23. Kolber M.R., Houle S.K. Oral vitamin B₁₂: a cost-effective alternative. *Can Fam Physician*. – 2014; 60 (2): 111–2.
24. Физиология человека. Под ред. В.М. Смирнова. – М.: Медицина, 2002.
25. Харкевич Д.А. Фармакология. 9-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
26. Sharabi A., Cohen E., Sulkes J., Garty M. Replacement therapy for vitamin B₁₂ deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol*. – 2003; 56 (6): 635–8.
27. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2015.

10.21518/2079-701X-2017-10-102-109

Возможности применения фиксированной комбинации пирацетама и циннаризина в неврологической практике



Н.В. Титова – к.м.н.
Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Статья посвящена обсуждению возможностей применения комплексного препарата Фезам, содержащего 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина, в неврологической практике. Преимущество комбинации ноотропного и вазоактивного веществ объясняется сбалансированным разносторонним влиянием на разные звенья патогенеза заболеваний. Пирацетам оказывает влияние на текучесть мембран клеток, нейротрансмиссию, обладает нейропротекторным эффектом, влияет на нейропластичность, энергетический обмен в клетке и сосудистые механизмы (эритроциты, сосудистую стенку и коагуляцию). Второй компонент препарата циннаризин имеет вазодилатирующие свойства, подавляет активность лабиринта и улучшает реологические свойства крови. При обсуждении лекарственного паркинсонизма описываются противоположные эффекты компонентов препарата на дофаминергическую систему. Препарат Фезам показал свою эффективность в профилактическом лечении мигрени (снижение частоты и интенсивности приступов). У пациентов с хронической ишемией головного мозга Фезам улучшал неврологический статус, когнитивные функции, показатели кровотока и качество жизни. Приводятся данные о положительных эффектах Фезама в восстановительном периоде ишемического инсульта с речевыми и умеренными когнитивными расстройствами. Особенности режима дозирования является возможность использования как низко-, так и высокодозной терапии. Препарат показал хорошую переносимость и экономические преимущества по сравнению с применением активных веществ по отдельности.

Ключевые слова: пирацетам, циннаризин, ноотропная терапия, лекарственный паркинсонизм, мигрень, хроническая ишемия головного мозга, астенический синдром, Фезам.

N.V. Titova – PhD in medicine

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Possibilities to use a fixed combination of piracetam and cinnarizine in neurological practice

The article discusses the possibility of using the complex drug Phezam, containing 400 mg of Piracetam and 25 mg of Cinnarizine in neurological practice. The advantage of a combination of nootropic and vasoactive substances is due to a balanced and diversified influence on the different links of pathogenesis diseases. Piracetam targets the turnover of cell membranes, neurotransmission, has a neuroprotective effect, influences the neuroplasticity, the energy exchange in the cage and the vascular mechanisms (blood cells, cardiovascular wall and coagulation). The second component of the drug Cinnarizine has vasodilating properties, suppresses the activity of the labyrinth and improves flow blood properties. When discussing the drug-induced parkinsonism, the opposite effects of the drug components on the dopaminergic system are described. The Phezam has shown its efficacy in the preventive treatment of migraines (reducing of frequency and intensity of seizures). In patients with chronic brain ischemia Phezam improved a neurological status, cognitive functions, blood flow indicators, and quality of life. The positive effects of Phezam during the recovery period of ischaemic stroke with speech and moderate cognitive disorders are reported. The characteristics of the metering regime are the possibility to use low- and high-dosage therapy. The drug showed good tolerability and economic advantages over the use of active substances separately.

Keywords: Piracetam, Cinnarizine, nootropic therapy, drug-induced parkinsonism, migraine, chronic brain ischemia, asthenic syndrome, Phezam.

Введение

В последние годы в неврологии, как и во многих других областях медицины, все большую популярность завоевывают комбинированные препараты, содержащие два активных компонента. В первую очередь это связано с открытием новых механизмов, лежащих в основе неврологических расстройств. Вовлечение нескольких звеньев в патогенез большинства заболеваний нервной системы на практике выражается в необходимости использования препаратов с разными точками приложения, с разными механизмами действия. Как следствие одновременного назначения нескольких препаратов, невролог нередко сталкивается с проблемой низкой приверженности к лечению. Достижением современной фармакотерапии является разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с комбинированным составом, т.е. оптимизация лечебного процесса. Такие лекарственные формы включают в себя активные компоненты со сбалансированным разнонаправленным влиянием на патологические процессы заболевания, с одной стороны, и в адекватных дозах, не приводящих к усилению побочных эффектов или развитию непредсказуемых фармакологических взаимодействий, с другой стороны. Примером такого сочетания является препарат Фезам (TEVA, Израиль), содержащий ноотропный компонент (пирацетам 400 мг) и вазотропный компонент (циннаризин 25 мг).

Механизмы действия пирацетама и циннаризина

В современной нейрофармакологии ноотропные средства являются наиболее бурно развивающейся группой. Ее ярким представителем, «золотым стандартом», эталоном и родоначальником является пирацетам, обладающий очень широким фармакологическим спектром активности. К эффектам препарата относят следующие:

1. Восстановление текучести клеточной мембраны нейронов

Текучесть (или подвижность) – важное свойство липидно-белко-

вой оболочки клетки, обеспечивающее процессы трансмембранного транспорта и работу рецепторов. Взаимодействие пирацетама с мембраной клеток было показано в исследовании, в котором пирацетам частично предотвращал вызванные алкоголем изменения в фосфолипидном слое мембраны [1]. Похожий эффект был получен при исследовании токсического воздействия амилоидных пептидов на мембрану клеток. За счет взаимодействия с фосфолипидами мембран пирацетам уменьшал дестабилизацию и дезорганизацию клеточной оболочки, вызванную амилоидными пептидами [2]. Кроме того, пирацетам может восстанавливать текучесть мембраны в ситуации, когда нормальная подвижность мембраны снижается в связи с естественным процессом старения [3, 4].

2. Влияние на нейротрансмиссию

Пирацетам оказывает влияние на несколько нейротрансмиттерных систем: холинергическую [5–8], серотонинергическую [9], норадренергическую [10] и глутаматергическую [11]. Модуляция этих биохимических систем связана с увеличением количества постсинаптических рецепторов и восстановлением функции этих рецепторов. Учитывая данные о влиянии дисфункции системы ацетилхолина и глутамата на когнитивное снижение, эффекты пирацетама на холинергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию представляют наибольший интерес. На животных моделях пирацетам влияет на уровень ацетилхолина в гиппокампе [8] и увеличивает количество мускариновых холинергических рецепторов в лобной коре у пожилых крыс на 40% [6]. Под влиянием пирацетама нормализовался холинергический дефицит, связанный со старением [5, 7]. Что касается глутаматергических влияний, то пирацетам способен увеличивать плотность NMDA-рецепторов в переднем мозге у стареющих животных и нормализовать связанную со старением повышенную аффинность L-глутамата к NMDA-

рецепторам, что является следствием восстановления функции этих рецепторов [11]. Пирацетам также является положительным аллостерическим модулятором ионотропного глутаматного рецептора AMPA [12].

3. Нейропротекторный эффект

В экспериментальных условиях было продемонстрировано, что у животных с токсическим влиянием алкоголя назначение пирацетама ассоциировано с уменьшением количества маркера повреждения клеточной мембраны – липофусцина [13]. А начало применения пирацетама у животных через 1 ч. после вызванного ишемического повреждения коры (и продолжение в течение 3 недель) ассоциировалось с меньшим размером ишемического очага по сравнению с плацебо [14].

4. Эффект на нейропластичность

Под нейропластичностью понимается способность нервной системы к адаптации посредством модификации имеющихся или построения новых нейронных связей и синапсов. Механизмы нейропластичности напрямую вовлечены в процессы памяти и обучения, а также в патогенез нейродегенеративных заболеваний и ишемических повреждений мозга [15]. На моделях алкогольной интоксикации было показано, что под влиянием пирацетама увеличивается количество синапсов в гиппокампе на 20% [16, 17].

5. Влияние на энергетический обмен в клетке

В исследованиях под влиянием пирацетама в мозге усиливается активность аденилатциклазы, которая катализирует превращение АТФ в циклическую АМФ [18, 19], а также повышается синтез цитохрома b5, который является частью механизма переноса электронов в митохондриях [20].

6. Влияние на сосудистые механизмы

- Уменьшение адгезии эритроцитов к эндотелию стенки сосудов [21].

- Влияние на сосудистую стенку.

Было показано, что пирацетам снижает время, необходимое для

восстановления нормального диаметра артерии после индуцированного спазма [22]. Есть также данные о стимуляции синтеза простациклина под воздействием пирacetамa [23]. Вероятно, вазотропное влияние пирacetамa опосредовано этим механизмом, поскольку простациклин является вазодилатирующим веществом и ингибирует агрегацию тромбоцитов [24–27].

■ **Влияние на коагуляцию крови.**

На здоровых добровольцах пирacetам дозозависимо снижал уровень фибриногена и фактора Виллебранда, участвующих в механизмах гомеостаза [23].

■ **Влияние на микроциркуляцию.**

Усиление микроциркуляции в мозге на фоне пирacetамa отмечено как на животных моделях, так и у пациентов с острой церебральной ишемией [28, 29]. Вероятнее всего, улучшение микроциркуляции является результатом влияния на эритроциты, тромбоциты, сосудистую стенку и свертываемость крови.

Наряду с пирacetамом, вторым компонентом препарата Фезам является циннаризин, обладающий следующими свойствами:

■ **Блокада медленных кальциевых каналов и связанные с этим вазодилатирующие свойства (в отношении сосудов головного мозга).**

На животных моделях было показано, что циннаризин улучшал функциональные последствия транзиторной глобальной церебральной ишемии [30]. Важной особенностью является отсутствие выраженного влияния на артериальное давление.

■ **Влияние на реологические свойства крови: улучшение эластичности эритроцитов за счет блокады входа кальция через стенку эритроцита (уменьшение вязкости крови) [31].**

■ **Подавление активности лабиринта за счет антигистаминной активности.**

Гистамин – наиболее важный нейромедиатор вестибулярной системы. Гиперактивность гиста-

миновой трансмиссии (активация рецепторов гистамина в области лабиринта, гипоталамуса, стволово-мозжечковой области) играет ключевую роль в патогенезе вестибулярной дисфункции [32]. Данный эффект циннаризина позволяет успешно использовать его в лечении головокружения и вестибулярных нарушений.

Преимущества комбинирования пирacetамa и циннаризина

1. Добавление циннаризина к пирacetаму усиливает антигипоксические свойства последнего. В эксперименте на моделях гипоксии комбинация обладала выраженным противогипоксическим эффектом. При одновременном применении комбинации пирacetамa и циннаризина повышение устойчивости тканей к гипоксии превышало эффект от применения активных веществ по отдельности.
2. Сочетанное применение пирacetамa и циннаризина оказывает нормотимический эффект: активизирующий эффект пирacetамa нивелирует седативное действие циннаризина. Это обеспечивает хорошую переносимость комбинированного препарата. Однако при одновременном приеме лекарственных средств, угнетающих ЦНС (снотворных, транквилизаторов), трициклических антидепрессантов и алкоголя могут усиливаться седативные эффекты, что требует от невролога рационального подхода к комбинированию препаратов и рекомендаций избегать употребления алкоголя во время лечения.

Проблема лекарственного паркинсонизма при применении циннаризина

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм – частая причина развития паркинсонизма у

пожилых пациентов. Впервые он был описан как следствие приема типичных нейролептиков. Блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, флунаризин) также могут приводить к развитию паркинсонизма за счет антагонизма с D2-рецепторами стриатума. Фенотипически лекарственный паркинсонизм на фоне приема циннаризина и флунаризина характеризуется akinetико-ригидной симптоматикой в сочетании в большинстве случаев с тремором [33]. Исследования показали, что в половине случаев отмена блокатора кальциевых каналов может приводить к полному регрессу клинических симптомов [33–38], что связано с временной обратимой блокадой дофаминергической системы.

Ретроспективное исследование показало, что лучший прогноз после отмены блокаторов кальциевых каналов имели пациенты более молодого возраста, с минимальной ригидностью и наличием двустороннего тремора, в отличие от пациентов, имеющих клинический профиль, сходный с болезнью Паркинсона (БП). Сохранение симптоматики после отмены кальциевых блокаторов объясняют возможным необратимым токсическим повреждением системы дофамина [38] или проявлением скрыто текущего нейродегенеративного процесса. Другими словами, речь идет о дебюте БП у пациента, получающего циннаризин на премоторной стадии заболевания. В пользу последней гипотезы свидетельствует факт об улучшении симптомов на фоне антипаркинсонических препаратов, что говорит о пресинаптической дисфункции в стриатуме, характерной для идиопатической БП [33]. Например, было отмечено, что, кроме блокады D2-рецепторов в полосатом теле, на фоне приема циннаризина может снижаться уровень пресинаптического дофамина и нарушаться работа везикулярного транспортера дофамина [39]. Развитию лекарственно-спровоцированной БП наиболее подвержены пациенты с положительным семейным анамнезом по БП

или генетической предрасположенностью к БП [40]. Риск развития лекарственного паркинсонизма на фоне циннаризина прямо пропорционален длительности приема [41]. Поэтому для профилактики развития экстрапирамидной симптоматики в настоящее время используется только курсовой прием. С точки зрения влияния на дофаминергическую трансмиссию препарат Фезам содержит 2 активных компонента (пирарцетам и циннаризин) с разнонаправленным действием. В моделях на животных пирарцетам усиливал пресинаптическую дофаминергическую активность в стриатуме и уменьшал выраженность токсического паркинсонизма [42, 43]. Учитывая противоположное действие пирарцетама на дофаминергическую систему, комбинация его с циннаризином может считаться рациональной.

Применение Фезама при мигрени

В терапии мигрени, помимо купирования приступа, при наличии определенных показаний используется профилактическое лечение. Эти показания определяются несколькими факторами: частотой приступов, тяжестью приступов, степенью влияния головной боли на повседневную активность и другими клиническими особенностями. Согласно рекомендациям консорциума по головной боли США [44, 45], показаниями для профилактической терапии мигрени являются:

1. Повторяющиеся приступы мигрени, которые снижают повседневную активность, несмотря на прием купирующих средств (т.е. два приступа или более в месяц, которые вызывают дезадаптацию длительностью 3 дня и более или совсем редкие приступы, но вызывающие более глубокую дезадаптацию).
2. Недостаточная эффективность, побочные эффекты или противопоказания для средств купирования.
3. Чрезмерное использование

средств для лечения приступов мигрени.

4. Особые обстоятельства, такие как гемиплегическая мигрень или приступы мигрени с высоким риском стойкого неврологического дефекта.
5. Очень высокая частота головных болей (более 2 раз в неделю) или нарастающая со временем частота приступов с риском развития медикаментозно-индуцированной головной боли в результате повторяющегося использования противомигренозных средств.
6. Желание пациента снизить частоту приступов мигрени.

В настоящее время для снижения частоты и тяжести приступов мигрени могут использоваться разные группы препаратов: бета-блокаторы (пропранолол, метопролол), аспирин (низкие дозы), некоторые группы антидепрессантов (трициклические, ингибиторы моноаминоксидазы), антиконвульсанты (вальпроаты, топирамат, ламотриджин, габапентин). Широко применяются в клинической практике с превентивной целью и блокаторы кальциевых каналов (флунаризин, циннаризин). В исследованиях при сравнении циннаризина с бета-блокатором (пропранолол) и антиконвульсантом (вальпроат) циннаризин продемонстрировал сходную профилактическую эффективность и переносимость [46, 47].

Комбинированный препарат Фезам также изучался у пациентов с мигренью в сравнительном исследовании с циннаризином. Фезам назначался в дозе 1 капсула (400 мг пирарцетама и 25 мг циннаризина) 3 раза в сутки, циннаризин – в дозе 25 мг 3 р./сут. Продолжительность приема составила 12 недель. К концу приема отмечалась достоверная положительная динамика в обеих группах. При приеме циннаризина отмечено снижение частоты приступов с $3,40 \pm 0,81$ до $2,44 \pm 1,22$ в месяц ($p=0,0005$), при приеме Фезама – с $3,78 \pm 1,03$ до $2,17 \pm 0,95$ ($p<0,0001$). Также в обеих группах

значимо снизилась интенсивность приступов мигрени. При этом на фоне приема Фезама отмечалось достоверно меньше случаев рецидивов головной боли после ее полного купирования по сравнению с циннаризином ($p=0,0153$). У 50% пациентов из группы Фезама и у 48% пациентов из группы циннаризина было зафиксировано уменьшение частоты мигренозных приступов в месяц на 50% и более. Комбинирование циннаризина с ноотропным веществом (пирарцетам) в составе Фезама объясняет полученное улучшение памяти и функции внимания у пациентов, получающих комплексный препарат. Также надо отметить хорошую переносимость Фезама и меньшее количество жалоб на сонливость в этой группе. Таким образом, у пациентов с мигренью Фезам продемонстрировал эффективность и безопасность при профилактическом применении [48].

Применение Фезама при хронической ишемии головного мозга (ХИМ)

Хроническая ишемия головного мозга обусловлена сложным переплетением множества звеньев патогенеза. Поэтому эффективность терапии зависит от адекватного выбора препаратов, способных влиять на различные компоненты патологического процесса. В комплексной фармакотерапии ХИМ используются препараты как для постоянного приема (гипотензивные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, препараты, влияющие на такие факторы риска, как атеросклероз, сердечная аритмия, диабет), так и средства для курсового назначения. К последним относят препараты, улучшающие метаболизм мозга, восстанавливающие микроциркуляцию, препараты с ангиопротекторными свойствами, антиоксиданты, которые в амбулаторной практике назначаются чередуясь курсами на срок 2–3 месяца. Включение комбинированного препарата Фезам с двумя активными компонентами (с нейропротекторным, нейротро-

фическим и вазотропным эффектами) позволяет в пределах одного курса влиять не только на метаболизм мозга, но и на церебральную перфузию.

Для изучения эффективности Фезама при хроническом нарушении мозгового кровообращения было проведено исследование с назначением препарата в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 месяцев в сравнении с монотерапией циннаризином (по 50 мг 3 р./сут.), монотерапией пирацетамом (по 800 мг 3 раза в сутки) и терапией нефиксированной комбинацией пирацетама 800 мг и циннаризина 50 мг (3 р./сут.). На фоне лечения Фезамом отмечалась положительная динамика как большинства неврологических, так и нейропсихологических показателей, в то время как монотерапия циннаризином или пирацетамом приводила к улучшению значительно меньшего числа параметров. В частности, у 93% пациентов, получающих Фезам, отмечалось уменьшение статической и динамической атаксии (в группе циннаризина – у 56%, в группе пирацетама – у 40%). Субъективные жалобы к концу курса лечения Фезамом также подверглись регрессу: отмечено достоверно снижение среднего рейтингового балла по оценке выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости ($p < 0,05$). Данные гериатрической шкалы Sandoz также продемонстрировали положительные эффекты Фезама: достоверно улучшался балл по таким пунктам, как снижение памяти, депрессия, тревожность, снижение мотиваций, утомляемость, головокружение. Для сравнения: в группе циннаризина было отмечено улучшение только по пункту головокружение, в группе пирацетама – по пунктам снижение памяти, снижение мотиваций, утомляемость и головокружение. Несмотря на то что в результате исследования не было выявлено достоверного изменения когнитивных функций по шкале MMSE, при проведении те-

ста Шульте достоверная положительная динамика была отмечена на фоне приема Фезама, а также монотерапии пирацетамом и комбинации пирацетама с циннаризином. Это отражает положительный эффект препарата на такие показатели когнитивных процессов, как внимание и его устойчивость, психическая устойчивость, эффективность работы, степень вырабатываемости. Кроме того, в группах Фезама и монотерапии циннаризином наблюдалось значимое улучшение при проведении кистевых кинетических проб. Использование ультразвуковой доплерографии для объективизации мозгового кровообращения подтвердило, что на фоне Фезама отмечается достоверное улучшение показателей кровотока в средней мозговой артерии: пульсационного индекса и коэффициента реактивности кровотока. Подобные же изменения были зафиксированы и у пациентов, получающих циннаризин (в монотерапии или в комбинации с пирацетамом). Положительная динамика клинических и инструментальных показателей в конце курса лечения Фезамом сопровождалась улучшением качества жизни по шкале SF-36: достоверно улучшились показатели «ролевое физическое функционирование» и «физическое функционирование», что связано с улучшением физического состояния пациентов при хорошей переносимости [49].

Изучение влияния Фезама для коррекции сосудистых нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

Основанием для подобного исследования явился факт наличия множественных неспецифических очагов по данным МРТ у пациентов старше 45 лет с установленным диагнозом рассеянный склероз. Их количество увеличивается с возрастом и при наличии факторов риска сосудистых нарушений [50]. Предполагается, что в патогенезе рассеянного склероза сосудистый компонент может влиять на сте-

пень диффузной атрофии вещества мозга и прогрессирование функционального дефицита [51].

В конце курса лечения Фезамом по 2 капсулы 3 р./сут. в течение 6 недель у пациентов с РС и сосудистыми факторами риска отмечались изменения, сходные по направленности с изменениями в группе сравнения, которую составили пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией. В группе рассеянного склероза отмечалось улучшение субъективного состояния (уменьшение утомляемости, головной боли, головокружения), улучшение микроциркуляции по данным ОФЭКТ (достоверно уменьшался процент снижения уровня перфузии при анализе областей с максимальным снижением перфузии), улучшение показателей церебральной гемодинамики по данным УЗДГ (увеличение систолической и средней скорости кровотока в средней, передней, задней мозговых и в основной артериях) [51]. Дальнейшие исследования по изучению влияния сосудистых нарушений на механизмы нейродегенерации и течение рассеянного склероза могут дать ценную информацию, что позволит планировать терапию с включением в схему заболевания сосудисто-метаболических препаратов.

Влияние разных режимов дозирования Фезама на умеренные когнитивные нарушения, астенические расстройства и эмоциональные проявления у пациентов с ХИМ в разных возрастных группах

Влияние разных режимов дозирования Фезама (1 капсула 3 р./сут. или 2 капсулы 3 р./сут.) изучалось в рамках наблюдательной программы в условиях реальной клинической практики у пациентов с ХИМ. Для анализа пациенты были разделены на 2 возрастные группы (50–64 и 65–80 лет), чтобы определить возрастной профиль пациентов, наиболее восприимчивых к большей или меньшей суточной дозе. В исследование были включены

больные, у которых превалирующим клиническим синдромом были астенический и синдром умеренного когнитивного снижения. Длительность назначения терапии составила 3 месяца.

На фоне лечения (в течение 3 месяцев) было показано положительное влияние на когнитивную сферу, при этом лучший результат был достигнут у пациентов трудоспособного возраста, и прирост балла в этой группе по шкале MoCA носил дозозависимый характер, т.е. был выше при применении высокодозной схемы приема (2 капсулы 3 р./сут.). Хотя в старшей возрастной группе не было выявлено различия в эффектах на когнитивные показатели при применении низко- и высокодозной терапии Фезамом, анализ популяции в целом (без учета возраста) показал, что на фоне большей дозы Фезама отмечался больший прирост балла (медианы) по шкале MoCA, что позволяет рекомендовать высокодозную терапию, как более эффективную для коррекции умеренного когнитивного снижения. Стимулирующее влияние препарата и положительная динамика астенического синдрома также была более выраженной в группе трудоспособного возраста и не зависела от суточной дозы препарата. В этом же исследовании было показано значительное улучшение эмоционального фона: увеличение суммарного балла по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), при этом прирост балла был существенно выше при использовании высокодозной терапии в группе трудоспособного возраста. На фоне лечения также уменьшались субъективные жалобы больных (головное головокружение, шум в ушах, снижение внимания, памяти, шаткость при ходьбе, тяжесть в голове, утомляемость), оцениваемые по субъективному опроснику неврологических расстройств. При анализе возраста и режима дозирования лучший результат был достигнут также в группе более молодых па-

циентов и при применении высокодозной терапии [52].

Возможности использования Фезама при острых нарушениях мозгового кровообращения

С целью изучения эффективности Фезама у пациентов с ишемическим инсультом было проведено сравнительное исследование, в котором изучалось влияние на неврологический и нейропсихологический статус, а также реологические свойства крови и состояние церебрального кровотока. Использовалась высокодозная терапия (6 капсул в сутки) в течение 1 месяца, которую начинали на 7–10-е сутки заболевания после прекращения инфузионного введения препаратов. Группу сравнения составили пациенты, не получающие нейропротективной или метаболической терапии. В конце курса лечения Фезамом по сравнению с группой сравнения, помимо улучшения субъективных симптомов (общее самочувствие, головная боль, головокружение), отмечалось объективное улучшение когнитивного статуса, которое выражалось в улучшении регуляторных функций (внимание, переключение с одного задания на другое, включение в задание). Кроме того, на фоне Фезама по сравнению с группой сравнения выявлялась более быстрая динамика восстановления речевых нарушений: улучшалась спонтанная речь, активность включения в речевой процесс, семантическая структура речи, что коррелировало с лучшей динамикой этих функций при анализе речевых нарушений по «Скандинавской шкале инсульта». Ультразвуковая доплерография также подтвердила преимущество назначения Фезама: достоверно улучшались такие показатели гемодинамики, как пульсационный индекс в средней мозговой артерии и коэффицент реактивности кровотока в средней мозговой артерии

на гиперкапнию. После окончания курса Фезама менялись и реологические свойства крови. Значимо снижалась спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов. Полученные данные позволили авторам рекомендовать Фезам в остром и раннем восстановительном периодах острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, в клинической картине которых наблюдаются речевые и умеренные когнитивные расстройства [53].

Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата Фезам

В современных условиях дефицита финансовых ресурсов здравоохранения все более остро встает проблема фармакоэкономического обоснования при применении лекарственных средств и технологий. В условиях неблагоприятных экономических реалий такой анализ позволяет более рационально подойти к выбору препарата.

2-месячный курс препарата Фезам у пациентов с ХИМ был изучен в исследовании с использованием фармакоэкономического метода анализа эффективности или стоимостного анализа эффективности. Рассчитывалась стоимость «суррогатных точек» (определяемых как клиническое выражение конечных точек) и соотношение «стоимость/эффективность» по сравнению с двумя другими стратегиями лечения – монотерапией пирацетамом и монотерапией циннаризином. В качестве «суррогатных точек» использовали регресс неврологических симптомов в баллах, улучшение нейропсихологического статуса по шкале Sandoz, прирост средней скорости кровотока в мозговых артериях по данным УЗДГ. Анализ динамики отдельных клинических показателей и показателей церебральной гемодинамики показал экономические преимущества применения

препарата с фиксированной комбинацией пирацетама и циннаризина по сравнению с применением активных веществ по отдельности [54].

Показания и режимы дозирования

Помимо цереброваскулярной недостаточности (ХИМ и восстановительный период острых нарушений мозгового кровообращения), показаниями к применению препарата Фезам являются восстановительный период черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза, заболевания, сопровождающиеся снижением когнитивных функций (памяти, внимания), астенический синдром различного генеза (как психогенный, так и на фоне психоорганического синдрома), мигрень (с целью уменьшения частоты и тяжести приступов головной боли), лабиринтопатии и синдром Меньера.

В зависимости от клинических особенностей пациента и патологического состояния препарат может применяться в двух режимах:

1. Низкодозная схема (по 1 капсуле три раза в сутки), что соответствует 1200 мг пирацетама и 75 мг циннаризина в сутки.

Такой режим приема предпочтителен у пожилых пациентов в случае сочетания с факторами риска развития болезни Паркинсона, а также у пациентов с клинической симптоматикой, которая может объясняться преддвигательной стадией болезни Паркинсона (например, сочетание снижения бодрости, нарушения поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, запоров и депрессии). Низкодозная терапия может быть эффективна также в случае назначения с целью профилактического лечения мигрени и для коррекции астенического синдрома.

2. Высокодозная схема (по 2 капсулы 3 р./сут.), что соответствует 2400 мг пирацетама и 150 мг циннаризина в сутки.

Этот режим показан в восстановительном периоде инсульта и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга. Данную дозировку используют при преобладании в клинической картине когнитивных нарушений, травматическом повреждении головного мозга, а также у молодых пациентов.

Обычно курс лечения составляет 1–3 месяца. Возможно повторение курсов 2–3 раза в год и

чередование с курсами других препаратов с отличными механизмами действия.

Заключение

Таким образом, комбинированный препарат Фезам является примером эффективного и безопасного синергического сочетания двух активных компонентов – пирацетама и циннаризина. Включение препарата в курс лечения неврологических заболеваний, требующих приема ноотропных и вазоактивных лекарственных средств, дает возможность пациенту сократить количество таблетированных форм, применяемых в течение дня. Это очень актуально при вынужденной, иногда необоснованной, полипрагмазии. Удобство приема повышает комплаентность больного, позволяет облегчить врачу в реальной клинической практике подбор дозового режима и режима приема. Кроме того, в современных условиях недостаточного финансирования здравоохранения важным остается фармакоэкономический аспект. Комбинация пирацетама и циннаризина в составе комплексного препарата Фезам является экономически целесообразной и может повысить доступность лечения. ■

Список литературы

1. Fassoulaki A., Kostopanagioutou G., Kaniaris R., Varonos D.D. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. *Acta Anaesthesiol Belg.* – 1985; 36: 47–51.
2. Mingeot-Leclercq M.R., Lins L., Bensliman M., Thomas A., Van Bambeke F., Reuvot J. et al. Piracetam inhibits the lipiddestabilising effect of the amyloid peptide Abeta C-terminal fragment. *Biochim Biophys Acta.* – 2003; 1609 (1): 28–38.
3. Müller W.E., Koch S., Scheuer K., Rostock A., Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol.* – 1997; 53: 135–140.
4. Scheuer K., Stoll S., Raschke U., Weigel R., Müller W.E. N-methyl-D-aspartate receptor density and membrane fluidity as possible determinants of the decline of passive avoidance performance in aging. *Pharmacol Biochem Behav.* – 1995; 50: 65–70.
5. Müller W.E. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G., Mendlewicz J., Eds. *Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation.* Int Acad Biomed Drug Res. Basel: Karger. – 1992; 2: 35–40.
6. Rilch H., Müller W.E. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology.* – 1988; 94: 74–78.
7. Stoll L., Schubert T., Müller W.E. Age-related deficits of central muscarinic cholinergic receptor function in the mouse: Partial restoration by chronic piracetam treatment. *Neurobiol Aging.* – 1992; 13: 39–44.
8. Wurtman R.J., Magic S.G., Reinstein D.K. Piracetam decreases hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci.* – 1981; 28: 1091–1093.
9. Valzelli L., Bernasconi S., Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry.* – 1980; 15: 150–156.
10. Olpe H.-R., Steinmann M.W. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol.* – 1981; 33: 249–251.

11. Cohen S.A., Muller W.E. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*. – 1993; 47: 217–222.
12. Ahmed A., Oswald R. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of a amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMRA) receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010; 53 (5): 2197–2203.
13. Raula-Barbosa M.M., Brandao F., Rinho M.C., Andrade J.R., Madeira M.D., Cadete-Leite A. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res*. – 1991; 15: 834–838.
14. Xerri C., Zennou-Azogui Y. Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map in the rat primary somatosensory cortex after focal cortical injury. *Neuroscience*. – 2003; 118: 161–177.
15. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. – 2005; 11 (2): 169–182.
16. Brandao F., Cadete-Leite A., Andrade J.R., Madeira M.D., Raula-Barbosa M.M. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol*. – 1996; 13: 239–249.
17. Brandao F., Raula-Barbosa M.M., Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol*. – 1995; 12: 279–288.
18. Grau M., Montero J.L., Balasch J. Effect of Piracetam on electrocorticogram and local cerebral glucose utilization in the rat. *General pharmacology*. – 1987; 18 (2): 205–211.
19. Nickolson V.J., Wolthuis O.L. Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochemical pharmacology*. – 1976; 25 (20): 2241–2244.
20. Tacconi M.T., Wurtman R.J. Piracetam: physiological disposition and mechanism of action. *Advances in neurology*. – 1986; 43: 675–685.
21. Nalbandian R.M., Henry R.L., Burek C.L., Diglio C.A., Goldman A.I., Taylor G.W. et al. Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam. *Am J. Hematol*. – 1983; 15: 147–151.
22. Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol*. – 1979; 34: 35–36.
23. Moriau M., Crasborn L., Lavenne-Rardonge E., Von Frenckell R., Col-Debeys C. Rlatelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*. – 1993; 43: 110–118.
24. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., Vane J.R. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. – 1976; 263: 663–665.
25. Moncada S., Heman A.G., Higgs E.A., Vane J.R. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by Layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res*. – 1977; 11: 323–344.
26. Moncada S., Higgs E.A., Vane J.R. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin PGI₂), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*. – 1977; 1: 18–20.
27. Schror K., Link H.B., Rosen R., Klaus W., Rosen R. Rrostacyclin-induced coronary vasodilation. Interactions with adenosine, cyclic AMR and energy charge in the rat heart in vitro. *Eur J. Pharmacol*. – 1980; 64: 341–348.
28. Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin*. – 1978; 73: 195–202.
29. Sato M., Heiss W.D. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung*. – 1985; 35: 790–792.
30. Roignet H., Beaughard M., Lecoin G., Massingham R. Functional, Behavioral, and Histological Changes Induced by Transient Global Cerebral Ischemia in Rats: Effects of Cinnarizine and Flunarizine. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 1989; 9 (5): 646–654.
31. Deka C.V.R. Role of Cinnarizine in Peripheral Vertigo. *Vertigo Viewpoint*. – 2006; 4 (1): 2–4.
32. Towse G. Cinnarizine – a labyrinthine sedative. *The Journal of laryngology and otology*. – 1980; 94 (9): 1009–1015.
33. Miguel R., Correia A.S., Bugalho R. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J. Parkinsons Dis*. – 2014; 4 (4): 645–649.
34. Benvenuti F., Baroni A., Bandinelli S., Ferrucci L., Corradetti R., Rantaleo T. Flunarizine-induced parkinsonism in the elderly. *J. Clin Pharmacol*. – 1988; 28: 600–608.
35. Garcia-Ruiz R.J., Garcia de Yebenes J., Jimenez-Jimenez F.J., Vazquez A., Garcia Urrea D., Morales B. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: A prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol*. – 1992; 15: 19–26.
36. Jimenez-Jimenez F.J., Orti-Rareja M., Ayuso-Reralta L., Gasalla T., Cabrera-Valdivia F., Vaquero A. et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord*. – 1996; 2: 145–149.
37. Negrotti A., Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*. – 1997; 12: 107–110.
38. Garcia-Ruiz R.J., Jimenez-Jimenez F., Garcia de Yebenes J. Calcium channel blocker-induced parkinsonism: Clinical features and comparisons with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. – 1998; 4: 211–214.
39. Terland O., Flatmark T. Drug-induced parkinsonism: Cinnarizine and flunarizine are potent uncouplers of the vacuolar H⁺-ATPase in catecholamine storage vesicles. *Neuropharmacology*. – 1999; 38 (6): 879–882.

40. Serrano A., Menendez J., Casarejos M., Solano R., Gallego E., Sanchez M. et al. Effects of cinnarizine, a calcium antagonist that produces human parkinsonism, in parkin knock out mice. *Neuropharmacology*. – 2005; 49 (2): 208–219.
41. Fabiani G., Rastro R.C., Froehner C. Parkinsonism and other movement disorders in outpatients in chronic use of cinnarizine and flunarizine *Arquivos de neuropsiquiatria*. – 2004; 62 (3B): 784–788.
42. Budygin E.A., Gainetdinov R.R., Titov D.A., Kovalev G.I. The effect of a low dose of piracetam on the activity of the dopaminergic system in the rat striatum. *Eksp Klin Farmakol*. – 1996; 59 (2): 6–8.
43. Zaitone S.A., Abo-Elmatty D.M., Elshazly S.M. Piracetam and vinpocetine ameliorate rotenone-induced Parkinsonism in rats. *Indian J. Pharmacol*. – 2012; 44 (6): 774–779.
44. Kaniecki R., Lucas S. Treatment of primary headache: preventive treatment of migraine. In: *Standards of care for headache diagnosis and treatment*. Chicago (IL): National Headache Foundation. – 2004; 40–52.
45. Табеева Г.Р. Головная боль: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
46. Togha M., Malamiri R.A., Rashidi-Ranjbar N., Asa S., Mahvelati F, Ashrafi M.R. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine headaches in children: an open, randomized comparative trial with propranolol. *Acta Neurol Belg*. – 2012; 112: 51–55.
47. Togha M., Rahmat Jirde M., Nilavari K., Ashrafi H., Razeghi S., Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J. Headache Pain*. – 2008; 9: 77–82.
48. Тарасова С.В., Соколова А.Ю., Тумелевич Б.Ч., Амелин А.В., Скоромец А.А. Сравнительная эффективность Фезама и циннаризина у пациентов с мигренью. *РМЖ*. – 2006; 14 (22): 1–4.
49. Кабанов А.А., Бойко А.Н., Еськина Т.А., Шелякина Л.А., Шукин А.И., Батышева Т.Т. и др. Применение Фезама у больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения. *Неврологический журнал*. – 2004; 9 (2): 65–67.
50. Fazekas F., Offenbacher H., Fuchs S., Schmidt R., Niederkorn K., Horner S. et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*. – 1988; 38: 1822–1825.
51. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Кольяк Е.В., Каралкин А.В., Камчатнов П.Р, Мартынов М.Ю. Вклад нарушений микроциркуляции в формирование клинической картины рассеянного склероза у больных старше 45 лет и возможные направления коррекции сосудистой патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2008; 108 (5): 25–31.
52. Шукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Шихкеримов Р.К., Исмаилов А.М., Болотов А.В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. – 2016; 18 (2): 85–94.
53. Арабханова М.А., Пышкина Л.И., Кабанов А.А., Колесникова Т.И., Ясаманова А.Н., Мартынов М.Ю. и др. Фезам в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2008; 108 (2): 24–26.
54. Кабанов А.А., Бойко А.Н., Еськина Т.А., Шелякина Л.А., Шукин И.А., Батышева Т.Т. и др. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения фезамом, пирацетамом и циннаризином. *Трудный пациент*. – 2004; 4: 12–17.



ФЕЗАМ®

«ДВА В ОДНОМ»

пирацетам+циннаризин
капсулы №60

- Оба компонента взаимно потенцируют действие друг друга
- Улучшает мозговое кровообращение, повышает устойчивость тканей к гипоксии
- Уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата
- Для взрослых и детей с 6 лет

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Фезам®.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: нарушения мозгового кровообращения: при атеросклерозе сосудов мозга, восстановительный период после ишемического и геморрагического инсультов, после черепно-мозговых травм; психоорганический синдром с преобладанием нарушения памяти и других когнитивных функций или нарушениями эмоционально-волевой сферы; энцефалопатии различного генеза; лабиринтопатии различного генеза (головокружение, шум в ушах, тошнота, рвота, нистагм); синдром Меньера; профилактика кинетозов и мигрени.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Взрослым назначают по 1-2 капсулы три раза в сутки в течение 1-3 месяцев в зависимости от тяжести заболевания. Детям с 6 лет назначают по 1-2 капсулы 1-2 раза в сутки.

ПРЕПАРАТ НЕЛЬЗЯ ПРИНИМАТЬ БОЛЕЕ 3 МЕСЯЦЕВ!

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Редко - сыпь, зуд, фоточувствительность; иногда - боли в эпигастрии, диспепсия, тошнота, рвота; головная боль, сухость во рту, раздражительность; тремор конечностей, повышенный мышечный тонус.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность; беременность; период лактации; дети до 6 лет; геморрагический инсульт.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: При одновременном

приеме с Фезамом® возможно усиление действия снотворных и седативных препаратов, трициклических антидепрессантов, ноотропных и гипотензивных средств, а также этанола. Препарат усиливает активность гормонов щитовидной железы и может вызвать тремор и беспокойство. Может также усилить действие пероральных антикоагулянтов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: С осторожностью следует применять при состояниях, связанных с повышением внутриглазного давления или у больных с болезнью Паркинсона. С осторожностью назначать лицам с заболеваниями печени и/или почек. В случаях легкой и умеренной почечной недостаточности (особенно, если клиренс креатинина менее 60 мл/мин) следует снизить терапевтическую дозу или увеличить интервалы между приемами. При нарушении функции печени необходим контроль содержания печеночных ферментов. Пациенты с редкими наследственными патологиями непереносимости галактозы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данный препарат.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Балканфарма - Дупница АД, Болгария.

РК-ЛС-5№010056 от 06.06.2017 г., без ограничений по сроку действия

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2452>

Вестибулярное головокружение и атаксия в неотложной неврологии



Н.В. Аптикеева, А.М. Долгов
ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Оренбург

Пациентов с вестибулярным головокружением (ВГ) часто направляют в больницу по неотложным показаниям, что делает актуальным экстренное установление причины ВГ. Обследовано 198 пациентов (86 мужчин, средний возраст – $55,6 \pm 13,7$ года и 112 женщин, средний возраст – $69,1 \pm 9,2$ года) с ВГ, поступивших в стационар с подозрением на инсульт. Ишемический инсульт в вертебрально-базиллярной системе (ВБС) диагностирован только у 28 (32,5%) мужчин и 22 (19,6%) женщин, транзиторная ишемическая атака в ВБС – у 10 (12,2%) мужчин и 6 (5,6%) женщин, в остальных случаях установлены другие заболевания. Отмечается гипердиагностика инсульта в ВБС у пациентов с ВГ, обсуждается целесообразность стандартизированного подхода к проблеме головокружения и неустойчивости равновесия, привлечения мультидисциплинарной бригады к обследованию пациентов в многопрофильной больнице на этапе приемного отделения.

Ключевые слова: головокружение, мозжечковый инсульт, задняя черепная ямка, тромбоз основной и позвоночной артерий, отек мозга.

N.V. Aptikeeva, A.M. Dolgov

Orenburg State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Vestibular vertigo and ataxia in emergency neurology

Patients with vestibular vertigo (VV) are commonly referred to hospital, as emergently indicated, which makes the urgent establishment of the cause of VV relevant. One hundred and ninety-eight patients (86 men; mean age, $55,6 \pm 13,7$ years and 112 women; mean age, $69,1 \pm 9,2$ years) with VV who had been admitted to hospital for suspected stroke were examined. Ischemic stroke in the vertebrobasilar system (VBS) was diagnosed in only 28 (32,5%) men and 22 (19,6%) women; transient ischemic attack in VBS was seen in 10 (12,2%) men and 6 (5,6%) women; other diseases were identified in the remaining cases. VBS stroke was noted to be hyperdiagnosed in the patients with VV; whether it is expedient to apply a standardized approach to the problem of vertigo and unstable equilibrium and to attract a multidisciplinary team to examine patients in the admission room of a multidisciplinary hospital is discussed.

Keywords: vertigo, cerebellar stroke, posterior cranial fossa, basilar and vertebral artery thrombosis, cerebral edema.

Вестибулярное головокружение (ВГ) встречается при поражении вестибулярного аппарата на центральном (инсульт и его последствия, рассеянный склероз, аномалии, киста или невринома задней черепной ямки, мигрень, черепно-мозговая травма – ЧМТ – и ее последствия) или на периферическом (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение – ДППГ, – болезнь Меньера и др.) уровне.

Частота синдрома головокружения в амбулаторных условиях у пациентов с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии составляет 30%, а у госпитализированных пациентов – 18%. Обращаемость по поводу головокружения – всего 2,4% [1–2]. В популяции лиц трудоспособного возраста головокружение чаще встречалось у женщин, чем у мужчин (60% против 30%) [3, 4]. В работах последних лет указано, что 14,6% пациентов страдают головокружением, при этом у половины из них имеются начальные проявления цереброваскулярной патологии [5]. По данным популяционного исследования [6], у людей старше 80 лет головокружение обусловлено возрастными изменениями и встречается почти в 40% случаев. Результаты ряда исследований указывают на более низкий процент центрального вестибулярного синдрома (ЦВС): он отмечен в 4,6% острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [7–12]. Наиболее частые причины центрального ВГ – инсульт и вестибулярная мигрень, а периферического – ДППГ [13].

В некоторых случаях под «головокружением» пациенты подразумевают нарушение равновесия: неустойчивость, шаткость при ходьбе, «пьяная» походка, а также парезы,

расстройства чувствительности. Симптомы, вызванные нарушением равновесия, отмечаются при стоянии и ходьбе и отсутствуют в положении сидя и лежа [14–18] в отличие от истинного (ВГ) головокружения. Постуральные расстройства (пресбиастазис) преобладают в группе пациентов старческого возраста и объясняются старением костно-мышечной, нервной системы, органа зрения, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [19, 20].

Дифференциальной диагностике синдрома головокружения в неотложной неврологии помогают выявление сопутствующих нарушений (снижение слуха, очаговые неврологические симптомы), а также анализ течения головокружения (впервые возникшее или рецидивирующее), провоцирующих факторов и особенностей нистагма, сопровождающего головокружение [21]. Если ВГ имеет рецидивирующее течение, то у таких пациентов можно заподозрить болезнь Меньера, ДППГ, вестибулярную мигрень [21, 22]. Головокружение, которое продолжается недели, месяцы и не сопровождается признаками поражения нервной и вестибулярной систем, имеет психогенную природу [23, 24]. Повторяющиеся эпизоды головокружения нехарактерны для больных с ОНМК [7]. При остро развившемся головокружении необходима оценка жалоб, анамнеза, неврологической очаговой симптоматики, характера нистагма, нарушений слуха и зрения (двоение, нечеткость и т.д.). Только на основании тщательно собранного анамнеза можно установить причину головокружения [25].

Согласно топической классификации вестибулярных синдромов нервной системы Н.С. Благовещенской [26], периферический вестибулярный синдром связан с поражением вестибулярных образований внутреннего уха, вестибулярного ганглия и корешка

VIII пары черепных нервов. ЦВС обусловлен патологией вестибулярных ядер и путей в задней черепной ямке, а также вестибулярных образований в корково-подкорковых отделах мозга. ЦВС включает субтенториальное стволовое поражение (ядерное, подъядерное, надъядерное в области моста мозга и надъядерное в области среднего мозга) и супратенториальное поражение (диэнцефально-гипоталамическое, подкорковое, корковое).

Сочетание системного головокружения с очаговой неврологической симптоматикой характерно для ОНМК в вертебрально-базиллярной системе (ВБС), а также для опухолей мостомозжечкового угла и задней черепной ямки [15, 27–29]. В частности, по многим указанным причинам клиническая диагностика мозжечкового инсульта (МИ) затруднена в острейшем периоде [30].

При аутопсии 6400 больных, страдавших головокружением, закупорка позвоночных артерий обнаружена лишь в 0,3% случаев, а при статистическом анализе показано отсутствие корреляции между нарушением тока крови в позвоночной артерии и дисфункцией на уровне ствола мозга [31]. По данным магнитно-резонансной ангиографии, у больных со спондилогенной вертебрально-базиллярной недостаточностью в 51,52% случаев визуализируется асимметрия диаметров, в 60,61% – изменения хода внутричерепного сегмента позвоночных артерий, в 48,48% – изменение хода основной артерии [32].

Несмотря на большой интерес к проблеме головокружения и многостороннее изучение признаков центрального и периферического головокружения неврологами и оториноларингологами, остается много нерешенных вопросов. Не проведена стандартизация клинико-инструментальных критериев диагностики разных видов головокружения на этапе амбула-

торной и стационарной помощи, не определены четкие показания для госпитализации пациентов с данной патологией, а также специалисты, которые должны заниматься этой проблемой. Нужен ли мультидисциплинарный подход к таким пациентам (совместная диагностика неврологом, оториноларингологом, кардиологом, терапевтом, психотерапевтом, физиотерапевтом, эндокринологом, врачом лечебной физкультуры и т.д.) или этим может заниматься один специалист – отоневролог, вестибулолог?

Цель нашей работы – изучение клиническо-неврологических проявлений ВГ в неотложной неврологии, причин его возникновения и исходов МИ.

Пациенты и методы

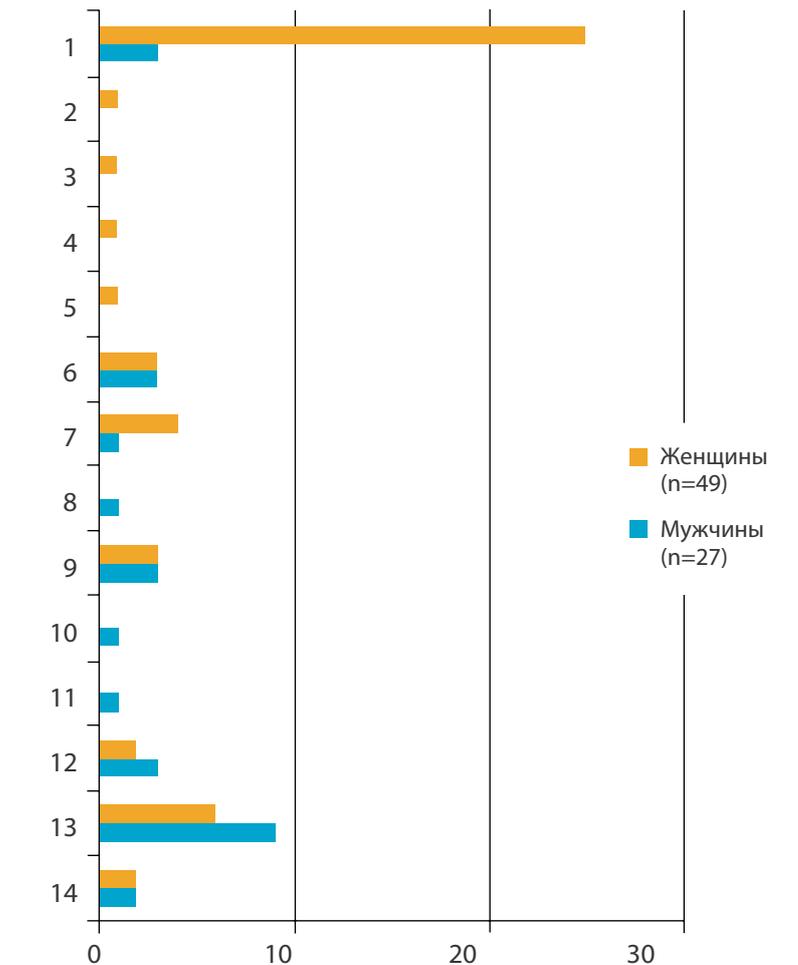
В условиях отделения неотложной неврологии обследовано 198 пациентов с симптомом головокружения. Путем случайной выборки пациентов распределили на 2 группы: 1-я группа – мужчины (n=86) от 22 лет до 81 года, средний возраст – $55,6 \pm 13,7$ года, 2-я группа – женщины (n=112) от 22 до 88 лет, средний возраст – $69,1 \pm 9,2$ года. В контрольную группу вошли здоровые пациенты, соответствующего пола и возраста. Проводилась тщательная оценка жалоб, анамнеза, неврологического статуса. Пациентам выполняли компьютерную (КТ) и (или) магнитно-резонансную (МРТ) томографию, дуплексное сканирование сосудов головного мозга, проводили оценку глазного дна и полей зрения, видеонистагмографию, а также консультации оториноларинголога, отоневролога. Все пациенты осмотрены терапевтом для выявления соматической патологии. Изучали также биохимические показатели и показатели свертывающей системы крови, выполняли электро- и эхокардиографию с целью выявления скрытой кардиальной патологии.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе частоты головокружения у наших пациентов выявлены как общие тенденции, так и различия у мужчин и женщин. ОНМК в ВБС диагностировано у 28 (32,5%) мужчин и 22 (19,6%) женщин, транзиторная ишемическая атака (ТИА) в ВБС – соответственно у 10 (12,2%) и 6 (5,60%), спондилогенное головокружение – у 21 (24,4%) и 24 (21,4%). Рассеянный склероз выявлен у 1 (1,21%) мужчины и 2 (1,86%) женщин, психическое расстройство – у 1 (0,9%) женщины. Большую группу составили пациенты с острым головокружением на фоне соматической патологии (артериальная гипертония – АГ, атеросклероз сосудов головного мозга, сахарный диабет – СД, ЧМТ в анамнезе) – 28 (32,5%) мужчин и 48 (42,9%) женщин, которым врачами отделения неотложной неврологии установлен диагноз «энцефалопатия» (того или иного генеза).

Для уточнения уровня поражения при головокружении необходимо тщательно оценить данные анамнеза, жалобы, провести неврологическое, оториноларингологическое и при необходимости и дополнительное обследование. На это требуется много времени (в среднем 1–2 ч. на пациента). Вместе с тем при подозрении на ОНМК в ВБС нужно быстро поставить диагноз и начать лечение (тромболизис и т.д.). При анализе жалоб выяснилось, что пациенты по-разному описывают свои ощущения при головокружении: «туман в глазах», «нечеткость изображения», «неприятные ощущения в голове», «дурнота», «качка», «слабость», «невозможность ходить», «шаткость при ходьбе», «движения предметов вокруг», «потемнение в глазах», были также указания на падения, потерю сознания.

Госпитализация в стационар была обусловлена головокружением, значительным повышением артериального давления (АД), что зачастую расценивалось врачами как церебральный гипертонический криз, проводилась дифференциальная диагностика с ОНМК в ВБС. Клиническая и инструментальная диагностика инсульта в ВБС в первые часы затруднена отрицательными результатами КТ головного



- 1 – периферическая вестибулопатия;
- 2 – энцефаломиелополинейропатия;
- 3 – аномалия Денди-Уокера;
- 4 – опухоль мозжечка;
- 5 – субарахноидальная киста задней черепной ямки;
- 6 – заболевания, сопровождающиеся вестибулопатией и вестибулоатаксией;
- 7 – последствия ОНМК;
- 8 – паркинсонизм;
- 9 – дисметаболическая энцефалопатия;
- 10 – ВИЧ-энцефалопатия;
- 11 – арахноидит;
- 12 – ангиоэнцефалопатия;
- 13 – гипертоническая и атеросклеротическая энцефалопатия;
- 14 – посттравматическая энцефалопатия.

Рисунок. ВГ и атаксия неинсультного происхождения у пациентов отделения неотложной неврологии

мозга, скудостью симптомов и их малой выраженностью в острейшем периоде [32]. В 28% случаев ошибочно диагностируется инсульт в ВБС: по данным КТ отсутствуют острые очаговые изменения, по данным МРТ на 3-и сутки в 62% случаев имеется инфаркт в области моста, в 9,5% – распространенный инфаркт (средний мозг, мозжечок, таламус, затылочная область) [32].

Из всех обследованных с приступом головокружения у 17 (19,7%) мужчин (65,3±8,9 года) и 13 (11,6%) женщин (69,18±9,4 года) диагностирован МИ (см. рисунок). «Чисто» МИ имелся у 12 (70,6%) мужчин и 6 (46,2%) женщин. Оба полушария мозжечка были поражены у 1 мужчины и 2 женщин. У 2 (11,7%) мужчин отмечено сочетание очагов в варолиевом

мосту и ножке мозжечка, у 1 мужчины и 3 женщин – в лобно-теменной области полушария головного мозга и в противоположном полушарии мозжечка. Атипичное течение МИ отмечается почти в трети случаев [33], поэтому диагностические сложности наблюдаются именно в острой фазе инсульта, когда наиболее характерные признаки мозжечковых расстройств могут отсутствовать [34].

У мужчин ВГ и атаксия были единственным проявлением МИ, у женщин ВГ сочеталось с другими неврологическими синдромами: гемипарезом – у 7 (87,5%), мозжечковой дизартрией – у 1 и глазодвигательными расстройствами – у 1. ВГ вследствие поражения ствола головного мозга сопровождалось различными неврологическими синдромами, чаще гемипарезом – у 6 (54,5%) мужчин и 1 (11%) женщины, нарушением функции глазодвигательного нерва – у 2 (18%) мужчин и 5 (55,5%) женщин, нарушением сознания до комы I стадии – у 2 (18%) мужчин и 1 (11%) женщины, альтернирующими синдромами Вебера – у 1 (9%) мужчины и Валенберга-Захарченко – у 1 (11%) женщины. Кома I–II стадии была у 2 (15,4%) мужчин и 1 (11%) женщины, когда эти пациенты пришли в сознание, они жаловались на головокружение и неустойчивость.

Количество сосудистых факторов риска (СФР) неодинаково при МИ и немозжечковом (неМИ) инсульте в ВБС. Так, при МИ этот показатель составлял $2,43 \pm 0,61$ у мужчин и $1,83 \pm 0,68$ у женщин. Независимо от пола АГ выявлена у всех пациентов, однако при МИ АГ III стадии имела у 88% мужчин и 92% женщин. Нестабильная стенокардия отмечена у 41% мужчин и 23% женщин, атеросклероз коронарных артерий – соответственно у 88 и 92%, нарушения ритма сердца – у 24 и 39%, постинфарктный кардиосклероз – у 29 и 15,3%. Количество соматических заболеваний в группе МИ так-

же различалось и было больше у мужчин, чем у женщин ($1,18 \pm 0,12$ против $0,96 \pm 0,56$). Выявлены следующие соматические заболевания вне обострения: хронический бронхит (у 35% мужчин и 7,6% женщин), СД (соответственно у 17,6 и 23%), патология желудочно-кишечного тракта (у 17,6 и 23%). Наличие избыточной массы тела нехарактерно для пациентов с МИ. Патология мочеполовой системы чаще встречалась у женщин (23%) с МИ, чем у мужчин (12%). При неМИ у мужчин заболевания печени выявлены в 45% случаев.

Летальный исход вследствие «чисто» МИ констатирован у 8 (47,05%) мужчин в возрасте $70,8 \pm 10,6$ года и 5 (38,5%) женщин в возрасте $68,6 \pm 10,9$ года. Причиной смерти являлись тромбоз основной артерии и отек головного мозга (по данным аутопсии). Наиболее частой причиной инфаркта в нижней, ростральной и тенториальной поверхности мозжечка является тромбоэмболия, особенно из сердца или из основной артерии. Ранее нами проанализированы факторы риска тромбоза основной артерии (как причины смерти) при ишемическом МИ (47 аутопсий больных 46–72 лет с повторным инсультом): в 80% случаев выявлены признаки атеросклероза церебральных артерий, в 50% – АГ, в 27,7% – атеросклероза коронарных сосудов, в 27,7% – постинфарктные миокардитические изменения, при этом в половине случаев отмечено поражение не только полушарий мозжечка и ножек мозга, но и затылочных долей больших полушарий. Массивная тромбоэмболия легочной артерии в 4% случаев сочеталась с тромбозом позвоночной и основной артерий мозга при стенозирующем атеросклерозе церебральных артерий. Окклюзия позвоночной артерии клинически бывает бессимптомной, но может привести к обширному инфаркту дорсалатерального отдела продолговатого мозга и нижней поверхности полушария мозжечка [35]. Окклюзия задней нижней мозжечковой

артерии, как правило, вызывает латеральный инфаркт продолговатого мозга и синдром Валленберга. Изолированное головокружение часто служит проявлением инфаркта задней нижней мозжечковой артерии [36]. Инфаркт, ограниченный медиальными или латеральными ветвями задней нижней мозжечковой артерии, обычно имеет благоприятный исход [37].

Выживаемость мужчин после полушарного инфаркта с вторичным пропитыванием, а также кортикально-субкортикального инфаркта лобно-теменной области в сочетании с инфарктом левого полушария мозжечка низкая. Выживаемость при локализации инфаркта варолиева моста и правой ножки мозжечка незначительна, при локализации инсульта в обоих полушариях мозжечка она одинакова независимо от пола. Продолжительность жизни пациентов с локализацией инфаркта в затылочной области в сочетании с инфарктом таламуса и полушария мозжечка – всего 161 ч.

По нашему мнению, при планировании индивидуальных профилактических мероприятий следует учитывать, что в развитии ВГ задействовано много факторов: СФР ОНМК в ВБС, их количество, сопутствующие соматические заболевания, возраст, пол, показатели церебральной гемодинамики, наличие повторных приступов и т.д. Это поможет уменьшить количество и тяжесть приступов, а возможно, и избежать развития грозного осложнения – инсульта в ВБС.

Таким образом, периферическая вестибулопатия регистрируется у большого числа пациентов, поступивших с диагнозом «инсульт». Уменьшить процент случаев гипердиагностики инсульта в ВБС у пациентов с жалобами на «головокружение» поможет привлечение к их обследованию мультидисциплинарной бригады в приемном отделении, так как ВГ является многофакторным синдромом. ■

Список литературы

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 356 с. [Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin N.V. Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga: Epidemiologiya. Patogeneticheskie mekhanizmy. Profilaktika. 2nd ed. – Moscow: MEDpress-inform, 2009. – 356 p.]
2. Guilemani G.M., Martinez P., Prades E. et al. Clinical and epidemiological study of vertigo at an outpatient clinic. Acta Otolaryngol. – 2004; 124 (1): 49–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00016480310002122>.
3. Парфенов В.А., Замерград М.В. Головокружение в неврологической практике. Неврологический журнал. – 2005; 10: 29–3. [Parfenov V.A., Zamergrad M.V. Golovokruzhenie v nevrologicheskoy praktike. Nevrologicheskij zhurnal. – 2005; 10: 29–3.]
4. Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Прокопович М.Е. и др. Головокружение при начальных проявлениях цереброваскулярной патологии Атмосфера. Нервные болезни. – 2011; 1: 11–4. [Varakin Yu.Ya., Gornostaeva G.V., Prokopovich M.E. i dr. Golovokruzhenie pri nachal'nykh proyavleniyakh tserebrovaskulyarnoy patologii Atmosfera. Nervnye bolezni. – 2011; 1: 11–4.]
5. Davis A., Moorjani P. The epidemiology of hearing and balance disorders. Textbook of audiological medicine. London, 2003. – P. 89–99.
6. Абдулина О.В. Частота, причины, дифференциальный диагноз, лечение и прогноз острого вестибулярного головокружения в неотложной неврологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 23 с. [Abdulina O.V. Chastota, prichiny, differentsial'nyy diagnoz, lechenie i prognoz ostrogo vestibulyarnogo golovokruzheniya v neotlozhnoy nevrologii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2007. – 23 p.]
7. Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М., Чучин М.Ю. Головокружение. Consilium medicum. – 2002; 2: 4–8. [Gorbacheva F.E., Ntyazhkina G.M., Chuchin M.Yu. Golovokruzhenie. Consilium medicum. – 2002; 2: 4–8.]
8. Горностаева Г.В., Варакин Ю.Я., Прокопович М.Е. и др. Эпидемиология, клиника и лечение бетасерком головокружения при начальных и обратимых формах цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005; 9: 14–7. [Gornostaeva G.V., Varakin Yu.Ya. Prokopovich M.E. et al. Epidemiology, clinical features and betaserk therapy of vertigo in initial and reversible cerebrovascular pathology. Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2005; 9: 14–7.]
9. Комендантов Г.Л. Установочные рефлексы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – МГ, 1964. – 25 с. [Komendantov G.L. Ustanovochnye refleksy. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. – MG, 1964. – 25 p.]
10. Bertholon P., Bronstein A.M., Davies R.A. et al. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalolithiasis. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2002; 72 (3): 366–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.72.3.366>.
11. Bohmer A. Acute unilateral peripheral vestibulopathy. In: Baloh R.W., Halmagyi G.M., eds. Disorders of the vestibular system. – New York: Oxford University Press, 1996. – P. 318–27.
12. Парфенов В.А., Бестужева Н.В. Причины вестибулярного головокружения. Клиническая геронтология. – 2013; 19 (1–2): 34–9. [Parfenov V.A., Bestuzheva N.V. Reasons of vestibular vertigo. Klinicheskaya gerontologiya. – 2013; 19 (1–2): 34–9.]
13. Вейс Г. Головокружение. Неврология. Под ред. М. Самуэльса. – Москва: Практика, 1997. – С. 94–120. [Veys G. Golovokruzhenie. Nevrologiya. Samuel M., editor. – Moscow: Praktika, 1997. – P. 94–120.]
14. Baloh R.W. Dizziness in older people. J. Am Genatr Soc. – 1992; 40 (7): 713–21.
15. Drachman D.A. A 69-year-old man with chronic dizziness. JAMA. – 1998; 290 (24): 2111–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.24.2111>.
16. Hollander J. Dizziness. Semin Neurol. – 1987; 7 (4): 317–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1041433>.
17. Furman J.M., Jacob R.G. Psychiatric dizziness. Neurology. – 1997; 48 (5): 1161–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.48.5.1161>.
18. Карюхин Э.В. Старение населения: демографические показатели. Клиническая геронтология. – 2000; 6 (1): 3–8. [Karyukhin E.V. Starenie naseleniya: demograficheskie pokazateli. Klinicheskaya gerontologiya. – 2000; 6 (1): 3–8.]
19. Замерград М.В., Парфенов В.А., Мельников О.А. Лечение вестибулярного головокружения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008; 108 (11): 86–92. [Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Mel'nikov O.A. Treatment of vestibular dizziness. Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2008; 108 (11): 86–92.]
20. Парфенов В.А., Абдулина О.В., Замерград М.В. Дифференциальная диагностика и лечение вестибулярного головокружения бетастигином. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010; 2: 49–54. [Parfenov V.A., Abdulina O.V., Zamergrad M.V. Differential diagnosis and treatment of vestibular vertigo. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2010; 2: 49–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-84>.]

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», №4, 2013 г., стр. 34–8.

Келтикан в терапии периферических нейропатий

Периферическая нейропатия (ПН) является широко распространенным полиэтиологическим заболеванием. Среди причин возникновения чаще всего называют всевозможные травмы, метаболические расстройства, различные воспалительные заболевания, хроническое воздействие нейротоксических веществ. В настоящее время в мире зарегистрировано ограниченное количество лекарственных средств, применяемых при ПН и действующих на уровне периферических нервов, способствуя их физиологической регенерации. В связи с этим особую актуальность приобретают препараты пиримидиновых нуклеотидов, улучшающие ремиелинизацию, коллатеральный спраунтинг и регенерацию нервных структур при ПН.

Экспериментальные исследования показали существенное увеличение потребности в пиримидиновых нуклеотидах при повреждении периферических нервов (С. J. Langford, 1980; Е. К. Moses, 1982). Доказано, что нуклеотиды уридина трифосфат и цитидина монофосфат значительно ускоряют регенерацию нервных путей после травматических повреждений (В. Watting, 1991). В целом сочетанное действие пиримидиновых нуклеотидов способствует процессам ремиелинизации, ускорению проведения нервного возбуждения и увеличению трофических свойств для дозревания и регенерации аксонов.

Келтикан («Феррер Интернасьональ С.А.», Испания) является лекарственным средством, содержащим физиологические пиримидиновые нуклеотиды. Активность препарата обусловлена фосфатными группами, которые необходимы для соединения моносахаридов с церамидами для образования цереброзидов и фосфатидных кислот, являющихся основой сфингомиелина и глицерофосфолипидов. Сфингомиелин и глицерофосфолипиды – основные компоненты миелиновой оболочки. Препарат также обладает трофическими свойствами и способствует регенерации аксонов нервной ткани.

Доктор М. Hedding-Eckerich (медико-научный отдел Trommsdorff GmbH & Co. KG., г. Альсдорф, Германия) описала результаты оригинального масш-

табного исследования, посвященного использованию препаратов пиримидиновых нуклеотидов в терапии ПН. Цель исследования – оценка данных, собранных множеством докторов в соответствии с едиными критериями, с целью получения полезной информации о показаниях, особенностях использования и терапевтических преимуществах Келтикана в повседневной медицинской практике.

Пациенты и методы

В общей сложности был проведен анализ данных 2083 пациентов, принимавших Келтикан. Результаты собирались и записывались в течение двух последовательных кампаний в 1997 и 1999 г. соответственно. В общей сложности в обеих кампаниях приняли участие 1662 врача различных специальностей из всех регионов Германии. 55,6% (n=924) участников были врачами общей практики, 20,3% (n=338) – травматологами, 13,2% (n=219) – оториноларингологами и 10,3% (n=172) – неврологами. Остальные врачи (n=9) представляли другие специальности.

Подбор пациентов осуществлялся врачами в соответствии с потребностями терапии, не было определено никакого типа рандомизации или специальных критериев включения. Единственным условием было то, что пациенты, отобранные для исследования, имели ПН и получали физиологические пиримидиновые нуклеотиды в виде Келтикана как часть терапии.

Для опроса использовались заранее подготовленные анкеты. Вопросы были связаны с диагностическими критериями, показаниями к лечению Келтиканом, возрастом, полом и профессией пациента, а также с симптоматикой и результатами дополнительных исследований.

Также запрашивалась информация о дозе, способе, частоте введения и продолжительности лечения, применении сопутствующих препаратов и других терапевтических мер. Наконец, врачу задавался вопрос о полученных результатах лечения.

Результаты

Всего было описано 2083 клинических случая. Средний возраст пациентов с ПН составил $52,7 \pm 14$ лет. Половина пациентов были в возрасте от 43 до 63 лет и лишь 25% участников – моложе 43 лет. 51,5% пациентов были мужчины (n=1072) и 46,2% – женщины (n=963). В 2,3% (n=48) случаев данные о поле пациента не получены. В исследовании были представлены практически все профессиональные группы, хотя пенсионеры (n=418; 20,1%) и домохозяйки (n=253; 12,1%) были наиболее представленной категорией.

Показания

Наиболее частые показания для назначения Келтикана – боль в области разных отделов позвоночника, полинейропатии и невралгии различной этиологии. В таблице 1 детально описаны состояния, при

которых назначался препарат. Врачи общей практики и травматологи чаще всего рекомендовали Келтикан при боли в поясничном и шейном отделах позвоночника, среди неврологов наиболее частыми показаниями были полинейропатии диабетической, алкогольной или другой этиологии. Оториноларингологи главным образом использовали Келтикан при боли, обусловленной невралгией тройничного нерва.

Сопутствующие препараты

Значительное количество (n=847) пациентов, помимо пиримидиновых нуклеотидов, одновременно получали другие препараты в зависимости от основного заболевания и наличия других жалоб. Наиболее часто терапия Келтиканом сопровождалась применением нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (n=528), витаминов группы В (n=121), препаратов α-липоевой кислоты (n=45), миорелаксантов (n=39) и противоэпилептических средств (n=32). В 1236 (59,3%) случаях нет данных о сочетанном применении других лекарственных средств, поэтому условно считалось, что пациенты получали пиримидиновые нуклеотиды в качестве монотерапии. Наиболее распространенные пероральные дозировки – 2×1, 2×2 и 3×1 капсулы Келтикана в день. В большинстве (56%) случаев продолжительность лечения составляла 2–4 нед. 10,2% пациентов получали лечение в течение 6 нед., а 14,2% больных – в течение ≥8 нед.

В таблице 2 приведена общая продолжительность лечения Келтиканом. Почти в половине случаев (47,1% из 2009, в которых имелись данные о режиме приема и продолжительности лечения) пиримидиновые нуклеотиды вводились в течение 3–6 нед., 9% пациентов получали Келтикан в течение ≥10 нед. Терапию длительностью <3 нед. врачи считали целесообразной только в 20,8%

Таблица 1. Показания к применению пиримидиновых нуклеотидов

Показания	Количество пациентов (%)
Невралгия поясничного отдела позвоночника	26,2
Невралгия шейного отдела позвоночника	15,5
Невропатии плечевого сплетения	12,4
Диабетическая полинейропатия	10,0
Полинейропатия другой этиологии	9,3
Тройничная невралгия	8,8
Постгерпетическая невралгия	7,5
Межреберная невралгия	6,9
Туннельный синдром	5,3
Парез лицевого нерва	4,6
Перонеальный парез	3,6
Алкогольная полинейропатия	3,5
Миопатия	1,9
Радиальный паралич	1,2

Таблица 2. Длительность терапии Келтиканом

Длительность терапии	Количество случаев (%)
1–2 нед.	412 (20,5)
3–4 нед.	644 (32,1)
5–6 нед.	302 (15,0)
7–8 нед.	159 (7,9)
9–10 нед.	72 (3,6)
>10 нед.	181 (9,0)
Другая длительность терапии	8 (0,3)
Нет данных о длительности терапии	231 (11,5)

случаев.

Терапевтические результаты

В 89% (n=1853) случаев были достигнуты положительные результаты лечения Келтиканом. Среди положительных терапевтических эффектов наиболее часто сообщалось о быстром улучшении симптоматики (65,9%), значительном улучшении качества жизни (53,3%) и снижении потребности в применении обезболивающих и противовоспалительных средств (50,6%). По мнению врачей, во многих случаях прием пиримидиновых

нуклеотидов привел к быстрому восстановлению трудоспособности (26,0%), полное исчезновение симптоматики отмечалось в 25,3% случаев. У некоторых (5,6%) пациентов применение Келтикана позволяло приостановить или даже отменить запланированное оперативное вмешательство (табл. 3). Только в 9% случаев было невозможно оценить результаты в соответствии с категориями ожидаемых эффектов.

Окончательная оценка результатов была классифицирована и усреднена, насколько это было возможно с помощью таких категорий терапевтической эффективности,

как очень хорошо/хорошо, удовлетворительно и нет результата/плохой результат. Согласно этой классификации, лечение Келтиканом врачи оценили, как очень хорошее или хорошее у 82% больных, в то время, как только 17 (<1%) пациентов показали слабую реакцию на применение пиримидиновых нуклеотидов (рис.).

Профиль безопасности

Ни один пациент не предъявил жалоб на побочные эффекты, связанные с приемом препарата. В 22,2% (n=463) случаев пациентами самопроизвольно была отмечена хорошая переносимость терапии Келтиканом без соответствующего вопроса в протоколе.

Обсуждение

Целью настоящего исследования было получение информации о целесообразности использования препаратов пиримидиновых нуклеотидов в амбулаторной практике врачей различных специальностей в терапии распространенных состояний, основанных на синдроме ПН. Это исследование показало, что такой подход к лечению может быть с успехом использован для лечения ПН любой этиологии и у больных всех возрастных групп. При этом режим дозирования и способ введения определяются в зависимости от тяжести состояния и предыдущего опыта врача. В среднем пациенты получали 2–4 капсулы Келтикана в день.

Фармакотерапия ПН традиционно является непростой задачей. Применение пиримидиновых нуклеотидов позволяет получить положительные результаты в 89% случаев. Большинство пациентов отмечают быстрое облегчение симптомов, значимое улучшение качества жизни. В ряде случаев достигается полное устранение

Таблица 3. Результаты терапии Келтиканом (по данным врачей – участников исследования)

Результаты терапии	Количество случаев, %
Быстрое уменьшение симптомов	65,9
Очевидное улучшение качества жизни	53,3
Сокращение приема НПВП	50,6
Восстановление трудоспособности	26,0
Полное устранение симптомов	25,3
Ограничение очагов вторичной денервации	17,7
Отмена ранее запланированных оперативных вмешательств	5,5
Другие результаты	9,9
Нет достоверных данных о результатах	2,0

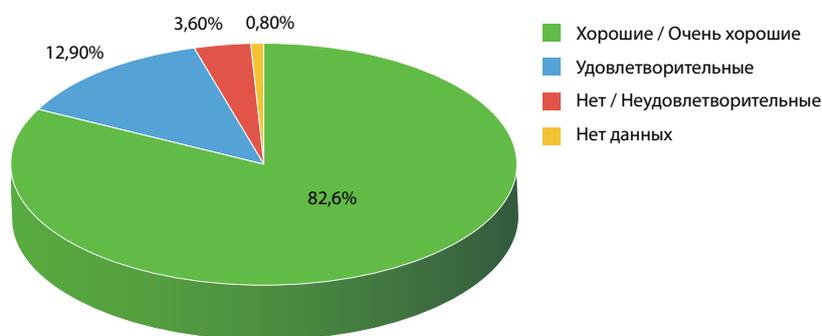


Рисунок. Результаты лечения Келтиканом

симптомов ПН. Кроме того, применение пиримидиновых нуклеотидов напрямую связано с экономическими выгодами. У 2/3 (66%) пациентов удалось отменить или значительно уменьшить необходимость применения НПВП, нередко отмечались случаи отмены запланированного хирургического вмешательства, значительного сокращения периодов нетрудоспособности.

Важно отметить хороший профиль безопасности Келтикана, высокий уровень комплаенса пациентов к такому лечению. Врачи – участники исследования в комментариях к анкете оставляли отзывы о препарате как о «простой доступ-

ной терапии», а лечение описывали как «комфортное без ненужных рисков для пациента».

Таким образом, по результатам исследования Келтикан зарекомендовал себя как эффективный препарат в лечении амбулаторных пациентов с ПН различной этиологии. К преимуществам препарата можно отнести гибкость и простоту применения, благоприятный профиль безопасности, возможность комбинации с другими препаратами и хорошее соотношение стоимость/эффективность. ■

Подготовила Александра Меркулова

Синдром хронической усталости: патогенез и диагностика



А.А. Мельник – к.б.н.,
медицинская компания «Empirica», г. Киев, Украина

Синдром хронической усталости (СХУ) (Chronic fatigue syndrome – CFS), или миалгический энцефаломиелит, – заболевание, характеризующееся когнитивными и вегетативными расстройствами, миалгией, артралгией, головной болью, нарушением сна, который не восстанавливает силы, болью в горле и лимфатических узлах, повышенной чувствительностью к шуму и свету, с длительностью симптомов как минимум 6 месяцев [1–3].

Наиболее частыми признаками СХУ являются бессонница, высокая тревожность, апатия, разнообразные фобии, быстрое утомление, склонность к рефлексии, диарея/запор, потеря мотивации и источников удовольствия, депрессия, раздражительность.

Еще в 1984 г. впервые было отмечено, что СХУ может быть отдельным заболеванием, однако только в 1988 г. Центр по контролю и профилактике заболе-

ваний, США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), выделил его как самостоятельное заболевание с отдельной нозологической единицей (код МКБ-10 –10D.86.9). Распространенность СХУ колеблется от 0,2 до 6,41% среди взрослого населения (60–85% из которых женщины) и составляет 1–3 случая на 1 тыс. человек, что уступает лишь сердечно-сосудистым и онкологическим патологиям [4].

Пик заболеваемости СХУ отмечается в возрасте 25–49 лет, т.е. приходится на наиболее активный, трудоспособный период жизнедеятельности человека. Поражения при этом синдроме характерны для людей, которые занимаются интеллектуальным трудом, где необходим высокий уровень эмоциональной нагрузки, быстрота реагирования и сообразительность.

К группе риска относятся врачи, менеджеры среднего и высшего зве-

Таблица 1. Малые и большие признаки СХУ

	МП	БП
1	Повышение температуры тела до 38°C	Усталость длится 6 месяцев и больше, периодически усиливается. Нет прилива сил после продолжительного отдыха или после сна. Работоспособность снижается в 2 раза
2	Слизистая глотки воспалена (есть фарингит), признаки першения и боли в горле	Исследования полностью исключают гормональные нарушения, инфекционные и мышечные болезни, а также психические расстройства
3	Шейные и подмышечные лимфоузлы увеличились до 0,3–0,5 см	
4	Миалгии	
5	Болезнь развилась неожиданно	
6	Появление сильной головной боли	
7	Слабость в руках и ногах	
8	После выполнения физической работы, с которой раньше пациент легко справлялся, возникает чувство разбитости, которое сохраняется в течение 2 дней	
9	Появление болезненности в суставах. При этом нет отечности, кожные покровы не изменены	
10	Расстройство сна	
11	Появление апатии, тревожности, рассеянности, заторможенности, нарушается мышление	

на, учителя, журналисты, преподаватели, студенты, диспетчеры, спасатели и др.

Диагноз СХУ ставится на основании малых (МП) и больших признаков (БП). Подтверждением этого синдрома является следующее: у пациента есть сочетание 6 МП и 2 БП или 8 МП и 2 БП, когда первых 3 МП отсутствуют либо есть всего 1 (табл. 1).

Патогенез СХУ

Причины возникновения данного синдрома до конца не изучены и носят дискуссионный характер. Предложено несколько различных теорий патогенеза СХУ: инфекционная, иммунная, эндокринная, неврологическая, психиатрическая.

1. Инфекционная, или вирусная, теория

В середине 90-х годов XX века наиболее убедительной считалась инфекционная, или вирусная, теория, которая основывалась на том, что вирусы Эпштейна-Барр (EBV), герпеса (HHV I, II, IV типов), Коксаки, гепатита С, энтеровирус, ретровирус, цитомегаловирус (CMV) могут служить триггерными факторами СХУ.

Последователи этой теории предполагали, что высокие титры IgG-антител, направленных против данных вирусов, отражают хроническую, активную инфекцию. Однако исследования случай-контроль выявили повышенные титры антител также и у здоровых индивидуумов через несколько лет после первоначальной инфекции.

Прямых доказательств хронической вирусной репликации и увеличения распространенности СХУ обнаружить не удалось. Полностью не исключается возможность существования еще не идентифицированного вируса (из группы вирусов герпеса), вызывающего СХУ.

При этом другие известные вирусы (EBV, CMV, HHV 6 и др.) могут играть вторичную роль, реактивируясь на фоне нарушений иммунного статуса. Результаты исследований влияния различных инфекционных факторов на патофизиологию СХУ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Оценка доказательств влияния различных инфекций на патофизиологию СХУ

Инфекции (вирусные и невирусные)	Патофизиология СХУ
Неспецифические инфекции	Повышенные титры антител, направленных против обычных вирусов (например, вирусы герпеса, энтеровирусы и др.) являются распространенными, но не имеют патофизиологического или диагностического значения [5, 6]. Распространенные неспецифические инфекции (например, инфекции верхних дыхательных путей) не являются триггерами для СХУ [7]
Вирус Эпштейна-Барр	Инфекционный мононуклеоз может вызвать СХУ [8, 9]. Реактивация вируса EBV не является распространенной при СХУ [10]
Энтеровирусы	Ранние сообщения об энтеровирусных РНК-частицах в мышцах не были подтверждены позже [11]
Ретровирусы	Имеются убедительные доказательства роли ретровирусов при СХУ [12]
Герпес (тип 6) человека	Противоречивые доказательства [13, 14]
Вирус Росс-Ривер	Ретроспективные исследования демонстрируют, что данный вирус может служить причиной СХУ [15]
Вирус болезни Борна	Имеются противоречивые доказательства заражения вирусом болезни Борна и СХУ [16, 17]
Невирусные инфекции (Ку-лихорадка, болезнь Лайма, микоплазма)	Ретроспективные исследования подтверждают, что Ку-лихорадка, болезнь Лайма могут быть причиной СХУ [18, 19]. Увеличение колонизации непатогенным и микоплазменными видами были обнаружены в крови методом полимеразной цепной реакции у некоторых пациентов с СХУ [20–22]

2. Иммунная теория

При СХУ наблюдаются количественные и функциональные нарушения иммунной системы.

Отмечены повышение уровней эндорфина, интерлейкинов-1, -2, -6, интерферона, фактора некроза опухоли (TNF) и снижение уровня IgG [24]. Обнаружено нарушение функции Т-лимфоцитов в виде уменьшения ответа на стимуляцию митогенами *in vitro* и снижение цитологической активности естественных киллеров [25].

В случае длительной персистенции в организме вируса Эпштейна-Барр происходит продуцирование фермента дезоксиуридин-трифосфат-нуклеотидгидролазы (dUTPase), что способствует активации продукции TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10. При этом наблюдается постоянное повышение температуры, снижается вес и физическая активность, что характерно для СХУ [26].

Клеточная цитотоксичность

Наиболее последовательные выводы об изменениях в компонентах иммунной системы у пациентов с СХУ сделаны из исследований функции клеток натуральных киллеров (НК-клетки). НК-клетки являются отдельным типом цитотоксических лимфоцитов и важнейшим компонентом врожденной иммунной системы. НК-клетки играют ключевую роль на самых ранних стадиях распознавания инфицированных вирусом клеток и отторжения трансформированных клеток. НК-клетки могут также секретировать цитокины, которые влияют на другие клетки адаптивной иммунной системы. Снижение количества и активности НК-клеток может служить подтверждением СХУ.

Снижение количества и цитотоксической активности НК-клеток *in vitro* (CD16⁺CD56⁺) было зарегистрировано несколькими группами

исследователей у пациентов с СХУ [27–29]. Tirelli и соавт. [31] обнаружили, что, хотя и происходит снижение NK-клеток, при этом повышаются уровни маркеров адгезии (CD11b, CD11c и CD54) и CD38. Это было подтверждено и в недавней публикации E. Vrepi и соавт. [32], где ученые зафиксировали значительное уменьшение уровня CD56 NK-клеток.

У пациентов с СХУ уровни перфорина (цитотоксический белок, содержащийся в гранулах NK-клеток) увеличены в NK-клетках и снижена экспрессия гранзимов А и К (индукторы запрограммированной клеточной смерти) по сравнению с популяцией NK-клеток в контроле. Интересно, что снижение уровней гранзима и перфорина обычно связано с герпесвирусными инфекциями [33].

Цитокины

В настоящее время большая роль в патогенезе СХУ отводится нарушениям в системе цитокинов. Последние, являясь медиаторами иммунной системы, не только оказывают иммуностропное действие, но и влияют на многие функции организма, участвуя в процессах кроветворения, репарации, гемостазе, деятельности эндокринной и центральной нервной систем.

Цитокины представляют собой большую категорию маленьких белков, которые играют важную роль в передаче сигналов клетками, выступают как коммуникаторы между клетками иммунной системы и служат для модуляции баланса между гуморальным и прямым клеточно-опосредованным иммунными ответами.

Дисрегуляция цитокинов наблюдается во время и/или после иммуносупрессии, особенно связанной с воспалением. Хотя провоспалительные цитокины, такие как IL-1, TNF, интерферон тип 1, способствуют системному воспалению, противовоспалительные цитокины, к которым относятся IL-4, IL-10 и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), могут ингибировать синтез провоспалительных цитокинов.

В последние годы несколько ис-

следовательских групп изучали уровни цитокинов в сыворотке и спинномозговой жидкости у пациентов с СХУ и здоровых пациентов. Выяснилось, что исследования этих групп не согласуются друг с другом [34–38]. Вероятно, это связано с отличием в выборе методологических подходов в лабораториях, выборе пациентов и контрольной группы, фазы болезни, сроках отбора образцов.

Также недостаточное внимание уделено таким важным переменным, как влияние сна, суточные вариации, действие лекарственных препаратов и др. На сегодня согласованность данных при исследовании цитокинов отсутствует, поэтому их трудно отнести к главным причинам развития СХУ.

Аллергические проявления

Отмечено, что у большинства пациентов с СХУ заболевание сопровождается аллергическими проявлениями, включая повышенную кожную реакцию к целому ряду аллергенов и увеличение уровня циркулирующего IgE. Механизмы данной патологии пока не выявлены.

3. Эндокринная теория

В начале 2018 г. опубликовано исследование В. Ruiz-Núñez и соавт. [30], в котором продемонстрирована связь между СХУ и параметрами щитовидной железы (ЩЖ). У 98 пациентов с СХУ (21–69 лет, 21 мужчина) и 99 пациентов контрольной группы (19–65 лет, 23 мужчины) измеряли параметры функционирования ЩЖ, маркеры воспаления и питания, влияющее на эти параметры. У пациентов с СХУ наблюдался нормальный уровень тиреотропного гормона (TSH), но низкие уровни свободного трийодтиронина (FT₃) (разница в среднем 0,1%), общего тироксина (TT₄) (11,9%), общего трийодтиронина (TT₃) (12,5%), общего трийодтиронина TT₃ (4,7%).

FT₃ ниже референтного интервала был обнаружен у 16 из 98 пациентов с СХУ и у 7 из 99 пациентов контрольной группы. FT₃, TT₃, TT₄ и rT₃ (reverse T₃) положительно коррелировал с hsCRP (высокочувствительный С-реактивный белок)

у пациентов с СХУ. Дополнительные анализы показали, что у больных с СХУ был низкий уровень йода в моче и неспецифическое воспаление, что отражает симптомы пациентов с гипотиреозом. У пациентов с СХУ были относительно более высокие уровни другого гормона ЩЖ, так называемого обратного трийодтиронина.

Это, по-видимому, связано с изменением выработки гормонов, когда организм превращает T₄ в rT₃ вместо продуцирования T₃. Низкие уровни T₃, обнаруженные у пациентов с СХУ в сочетании с этим переключением на rT₃, могут означать, что уровни T₃ сильно снижаются в тканях.

Возможно, что устранение этого гормонального дисбаланса поможет улучшить состояние пациентов с СХУ.

Лабораторные тесты

Исследования лабораторных тестов, которые бы указывали на наличие или отсутствие СХУ, имеют разнонаправленный характер. Так, например, по данным одних исследователей, у пациентов с СХУ наблюдается лейкоцитоз, а по другим – лейкопения. Это касается и таких показателей, как изменение формулы крови (лимфоцитоз и лимфопения), а также повышение и снижение иммуноглобулинов классов G, A, M и D. Так как на сегодняшний день нет лабораторных тестов для подтверждения СХУ, оценки его тяжести и течения, используют рекомендуемые тесты только с целью исключения других причин усталости. Центр по контролю и профилактике заболеваний (США) предлагает минимальный набор тестов для пациентов с СХУ [40].

Рекомендуемые лабораторные тесты при СХУ:

- общий анализ крови и скорость оседания эритроцитов;
- уровни электролитов в сыворотке (калий, натрий, магний, кальций, фосфор);
- биохимические тесты для диагностики функционирования печени;
- тесты для оценки функции ЩЖ (T₃, T₄, FT₃, FT₄, TSH);

- мочевины, креатинин;
- С-реактивный белок;
- общий анализ мочи.

Нерекомендуемые лабораторные тесты при СХУ:

- серологические тесты (вирус Эпштейна-Барр, энтеровирусы, болезнь Лайма);
- рутинный анализ функционирования иммунной системы (субтипы лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов и др.);
- токсины;
- метаболиты белков мочи.

Дополнительные исследования выполняют в том случае, когда история болезни достоверно указывает на другой диагноз (например, аутоиммунная болезнь соединительной ткани, целиакия) или патологию, обнаруженную при скрининговом исследовании.

Нерекомендуемые диагностические тесты должны выполняться только в контексте с надлежащим образом разработанными и одобренными с этической точки зрения клиническими исследованиями.

Активин В и СХУ

Активины идентифицированы в 1986 г. Они участвуют в биосинтезе и секреции фолликулостимулирующего гормона, регуляции менструального цикла. Имеют множество физиологических функций и играют роль в пролиферации и дифференциации клеток, апоптозе, метаболизме, гомеостазе, иммунном ответе и эндокринной системе. Обнаружены в экстрагонадных тканях, в том числе в трофобласте и децидуальной оболочке плаценты, яичках, надпочечниках, головном и спинном мозге, передней доле гипофиза. Активины являются димерами с массой ~25 кДа, которые состоят из 2 идентичных β -субъединиц и относятся к суперсемейству белков TGF- β . Димеризуются в следующие формы: активин А ($\beta\text{A}\beta\text{A}$) и активин В ($\beta\text{V}\beta\text{V}$) [41].

В 2017 г. было опубликовано исследование В. Lidbury и соавт. [42], в котором авторы изучали потенциал активина А, активина В и их связывающего белка фоллистатина как сы-

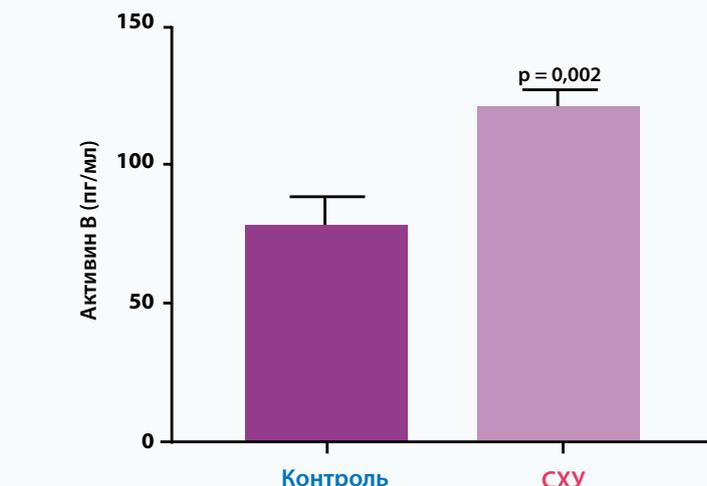


Рисунок. Повышение уровней активина В у пациентов с СХУ

вороточных маркеров при СХУ. В исследовании включены 45 пациентов (40 женщин и 5 мужчин в возрасте 19–66 лет) с диагнозом СХУ при продолжительности болезни от 2 до 40 лет. Группа контроля состояла из 17 здоровых участников (13 женщин и 4 мужчин в возрасте 24–60 лет).

Концентрацию активина А и активина В в сыворотке определяли использованием иммуноферментного анализа [43, 44]. Было обнаружено значительное повышение ($p=0,002$) уровней активина В в отличие от активина А и фоллистатина в образцах пациентов с СХУ по сравнению с контрольной группой (рис.).

Повышение уровней активина В при СХУ является уникальным по сравнению с активинном А и другими цитокинами, такими как IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF, IFN- γ , которые не были статистически значимыми.

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод о том, что у пациентов с симптомами СХУ уровни активина В в сыворотке значительно повышены по сравнению с референтными интервалами.

Выводы

- СХУ является достаточно распространенной патологией, развитие которой связано с санитарно-экологическими особенностями проживания населения, частыми и длительными стрессами, гиподинамией, монотонной и напряжен-

ной работой, эмоциональной и психической нагрузкой, отсутствием жизненных перспектив.

- Для установления диагноза СХУ врач-клиницист должен исключить инфекционные, вирусные, паразитарные заболевания, дисфункцию ЩЖ, аутоиммунные, онкологические, гематологические, неврологические, психические заболевания, отравление тяжелыми металлами, лекарственными препаратами.
- Диагноз СХУ подтверждается, когда исключены другие болезни и не найдены другие причины систематической усталости.
- При СХУ не отмечается изменений в стандартных лабораторных тестах.
- Одним из объективных лабораторных показателей, который применяется в последнее время для подтверждения СХУ, является исследование гормонов ЩЖ. Отмечено снижение FT₃, TT₃ и TT₄ при нормальном TSH.
- Считается, что перспективным биомаркером может стать определение сывороточной концентрации активина В, который увеличивается у пациентов с СХУ.
- СХУ отличается доброкачественным течением и полностью обратим.

Список литературы находится в редакции.

Впервые опубликовано в газете «Здоров'я України 21 века», №11–12 (432–433), июнь 2018 г.

Систематический анализ антитромботических эффектов витамина D в неврологии

О.А. Громова¹ – д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель, И.Ю. Торшин¹ – к.х.н., с.н.с.,

Г.С. Кайшибаева² – к.м.н., медицинский директор, Л.В. Стаховская³ – д.м.н., профессор

¹ ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, г. Москва

² НПЦ «Институт неврологии имени С.К. Кайшибаева», г. Алматы

³ НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта при ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Недостаточная обеспеченность витамином D (уровни 25(OH)D <30 нг/мл) стимулирует развитие многочисленных «внекостных» патологий, в т.ч. тромботических цереброваскулярных поражений, инсультов. Систематический анализ позволил установить комплексное воздействие витамина D на тромбообразование. Влияние недостаточности витамина D на патогенез гиперкоагулянтных состояний обусловлено увеличением экспрессии прокоагулянтных факторов (тромбоспондин-1, ингибитор активатора плазминогена-1) и снижением экспрессии белков-антикоагулянтов (антитромбин, тромбомодулин). Недостаточность витамина D является независимым фактором риска не только инфаркта миокарда, но и ишемического инсульта. И наоборот, достаточная обеспеченность витамином D – фактор здорового долголетия.

Ключевые слова: холекальциферол, тромбофилия, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, Детрифорс.

Введение

Тромбоз – основной фактор риска ишемического инсульта (ИИ). Важным резервом эффективной и безопасной профилактики тромботических состояний является использование не только рационального физического и питьевого режима, но и прием антикоагулянтов, варфарина, ацетилсалициловой кислоты, низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина, и других лекарственных препаратов, но и таких микро-нутриентов, как омега-3 ПНЖК [1], магний [2] и витамин D [3]. В частности, витамин D проявляет многочисленные плейотропные эффекты, прямо и косвенно способствующие снижению риска тромбообразования.

Помимо прямой регуляции баланса антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, витамин D проявляет антиатеросклеротические и противовоспалительные эффекты, способствующей под-

держке эндотелия сосудистой стенки. Антигипертензивные свойства витамина D включают подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ренопротекторные эффекты, ингибирование роста сосудистых гладкомышечных клеток, профилактику вторичного гиперпаратиреоза. Витамин D также участвует в секреции инсулина и осуществлении его биологических эффектов, в липидном обмене, контроле уровней глюкозы в крови, регулировке гликирования белков, обуславливая взаимосвязь между недостаточностью витамина D и повышенным риском ожирения. Следовательно, недостаточность витамина D ухудшает состояние сосудистых стенок, стимулирует гипоксическое повреждение тканей сердца, поддерживает воспаление при фибрилляции предсердий, повышая тем самым риск тромбообразования [4].

В настоящей работе представлены результаты систематического

анализа воздействия витамина D на тромбообразование. Систематический анализ был проведен посредством нахождения наиболее информативных ключевых слов, рубрикации всего массива статей и выделения репрезентативных публикаций с использованием современных методов анализа больших данных [5–7].

Результаты и обсуждение

Проведен систематический анализ массива из 1096 публикаций, найденных по запросу «(vitamin D OR VITD OR calcitriol OR alfacalcidol OR hydroxyvitamin D OR cholecalciferol) AND (thrombotic OR thrombos* OR thromboemb* OR coagulation OR aggregation OR platelet OR infarction)». В качестве контрольной выборки использованы 1100 случайно выбранных из 79 781 публикаций, найденных по запросу «(vitamin D OR VITD OR calcitriol OR alfacalcidol OR hydroxyvitamin D OR cholecalciferol) NOT thrombotic

NOT thrombos* NOT thromboemb*
NOT coagulation NOT aggregation
NOT platelet NOT infarction».

В результате проведенного компьютерного анализа текстов были отобраны наиболее информативные ключевые слова с последующей рубрикацией исследований по диагнозам МКБ-10 методами метрического анализа данных [8–10]. Проведенный анализ позволил выделить особенности патологий, ассоциированных с тромботическими проявлениями недостаточной обеспеченности витамином D (табл. 1).

Диагнозы упорядочены по убыванию О.Ш., т.е. от диагнозов, бо-

лее типичных для тромботических нарушений при недостаточности витамина D к менее типичным диагнозам.

Все описанные отличия были статистически достоверными ($P < 10^{-5}$ по критерию χ^2).

Выделенные посредством анализа наиболее информативных ключевых слов патологии, перечисленные в таблице 1, подразделяются на пять групп (рис. 1):

■ **Гиперкоагулянтные состояния** (I24.0 Коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда, I82 Эмболия и тромбоз других вен, I74 Эмболия и тромбоз артерий и др.);

■ **Атеросклероз** (I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца, I70.1 Атеросклероз почечной артерии, I50 Сердечная недостаточность, I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца и др.);

■ **Дисплазия соединительной ткани** (I23.5 Разрыв сосочковой мышцы как осложнение ИМ, I23.2 Дефект межжелудочковой перегородки как осложнение ИМ, I51.5 Дегенерация миокарда и др.);

■ **Инфаркт миокарда/ишемический инсульт** (I21 Острый инфаркт миокарда, I22 Повторный инфаркт миокарда,

Таблица 1. Особенности тромботических патологий, достоверно ассоциированных с недостаточной обеспеченностью витамином D (по результатам систематического анализа выборки 1096 публикаций)

Код	Диагноз МКБ-10	N1	N2	О.Ш.
I82	Эмболия и тромбоз других вен	240	3	88,1
I21	Острый инфаркт миокарда	707	7	69,4
I23.8	Другие текущие осложнения острого инфаркта миокарда	707	7	69,4
I05.0	Митральный стеноз	16	0	64,8
I24.0	Коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда	1035	20	36,7
D68.5	Первичная тромбофилия	33	1	30,3
I23.2	Дефект межжелудочковой перегородки как текущее осложнение острого инфаркта миокарда	760	33	18,5
I51.5	Дегенерация миокарда	354	13	16,7
D68	Другие нарушения свертываемости	152	9	11,7
I63.3	Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий	670	40	10,9
I74	Эмболия и тромбоз артерий	222	9	10,2
I22	Повторный инфаркт миокарда	803	63	7,6
I21.0	Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда	1082	98	7,58
I23.5	Разрыв сосочковой мышцы как текущее осложнение острого инфаркта миокарда	793	66	7,11
I25.1	Атеросклеротическая болезнь сердца	563	78	4,87
H34	Окклюзии сосудов сетчатки	153	25	4,18
I25	Хроническая ишемическая болезнь сердца	232	32	3,61
K76.3	Инфаркт печени	431	49	3,55
N28.0	Ишемия или инфаркт почки	519	83	3,37
I25.3	Аневризма сердца	185	29	3,32
I11	Гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца)	195	32	3,31
Q22.6	Синдром правосторонней гипоплазии сердца	183	30	3,27
I50	Сердечная недостаточность	300	61	3,26
F01	Сосудистая деменция	163	31	3,16
I09.8	Другие уточненные ревматические болезни сердца	304	67	3,12
P29	Сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде	322	91	2,95
I70.1	Атеросклероз почечной артерии	305	107	1,94
O11.4	Существующая гипертензия и преэклампсия, осложняющие беременность	139	36	1,74
I13	Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	320	114	1,53
P29.2	Гипертензия у новорожденного	147	49	1,41

N1 – число исследований по тромбозам и витамину D; N2 – число исследований в контроле; О.Ш. – отношение шансов (витамин D по сравнению с контролем).

I63.3 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий);

■ **Артериальная гипертензия** (I11 Гипертензивная болезнь сердца, I13 Гипертензивная

(гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца и почек, O11.4 Существующая гипертензия и преэклампсия, осложняющие беременность).

Взаимосвязи между недостаточностью витамина D и повышенным риском метаболического синдрома [11], артериальной гипертензии [12] и дисплазией соединительной ткани [13, 14] были рассмотрены нами

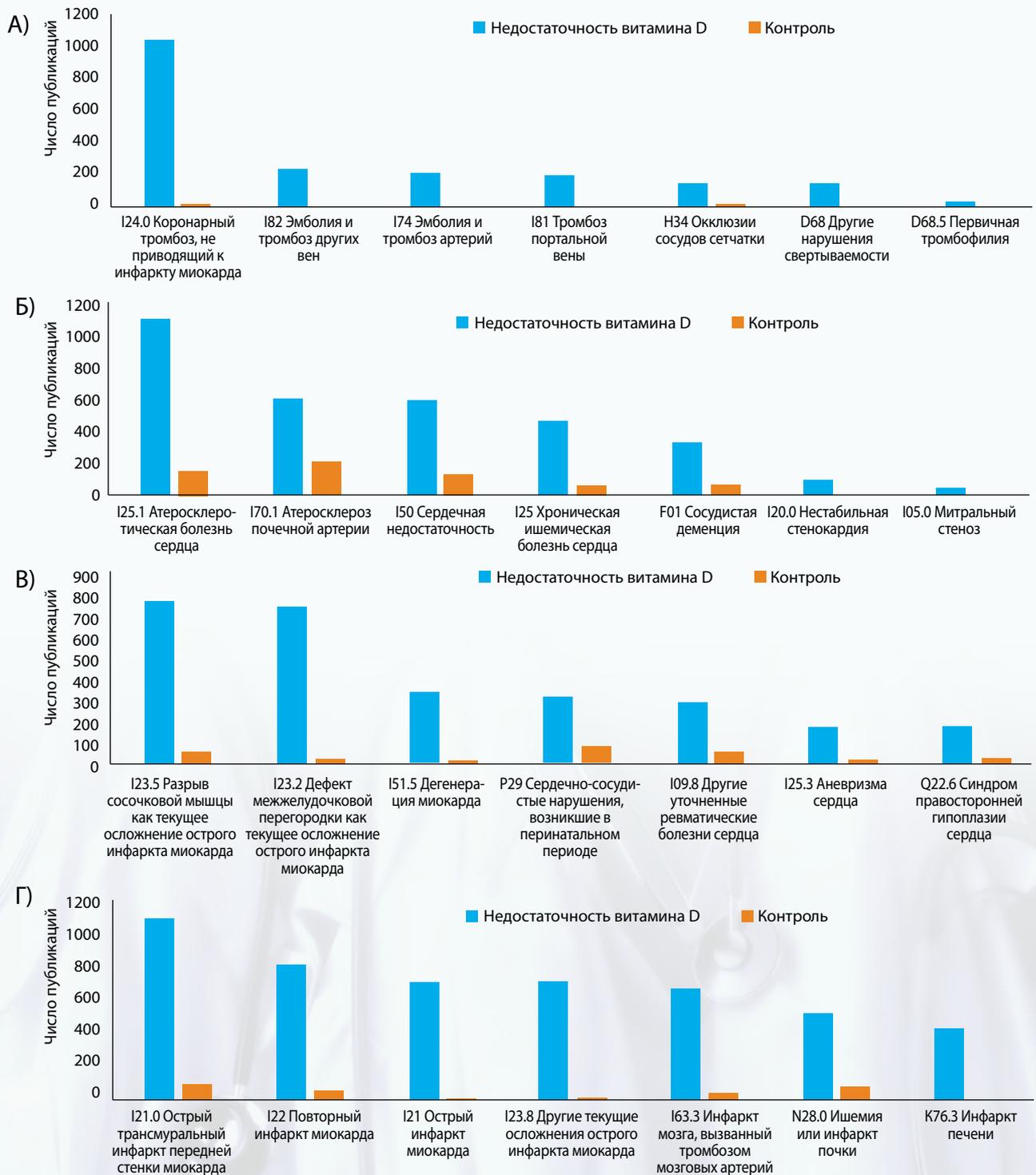


Рисунок 1. Рубрикация публикаций по патологиям, достоверно ассоциированным с недостаточной обеспеченностью витамином D

А) Гиперкоагулянтные состояния;

Б) Атеросклероз;

В) Дисплазия соединительной ткани;

Г) Инфаркт миокарда/ишемический инсульт.

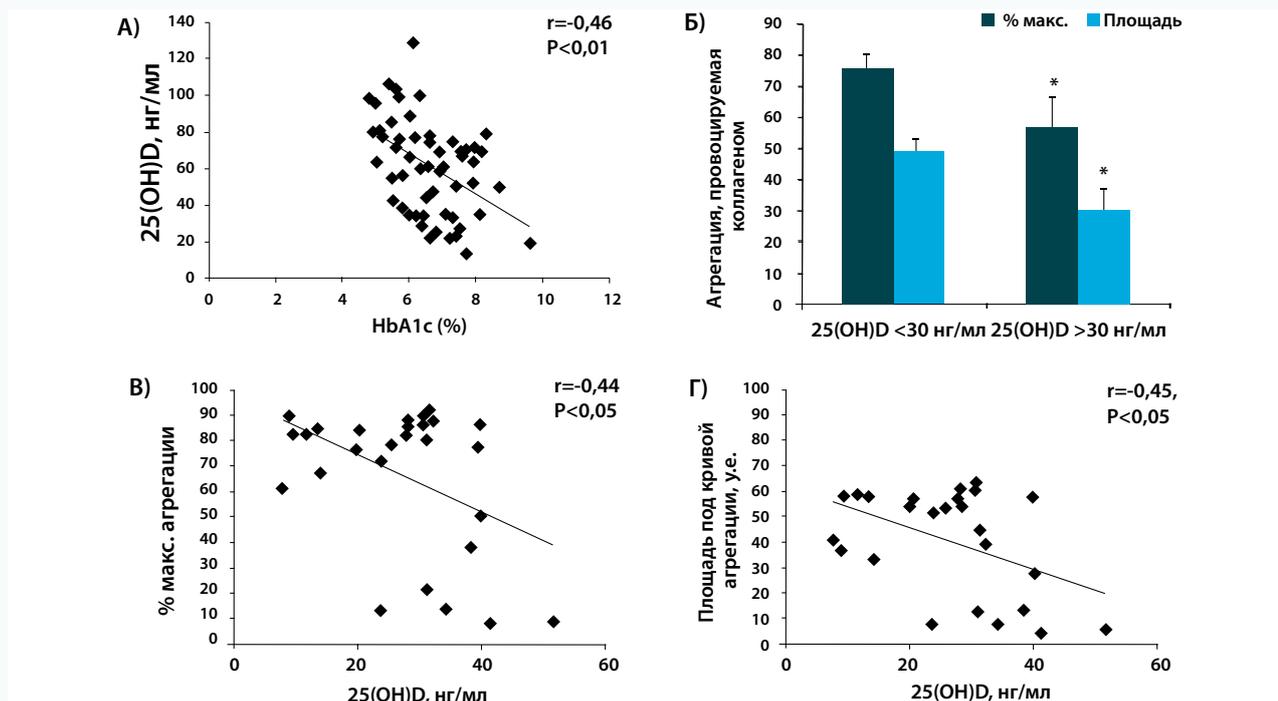


Рисунок 2. Недостаточность витамина D ассоциирована с более высокими уровнями гликированного гемоглобина HbA1c и с повышенной агрегацией тромбоцитов у пациентов с СД2, не получавших ацетилсалициловую кислоту

ранее [3]. Далее мы рассмотрим влияние недостаточности витамина D на патогенез гиперкоагулянтных состояний, молекулярные механизмы воздействия витамина D на гемостаз, на атеросклероз и роли недостаточности витамина D как независимого фактора риска инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Недостаточность витамина D и гиперкоагулянтные состояния

Низкие уровни витамина D (в виде 25(OH)D в сыворотке крови) ассоциированы с повышенным средним объемом тромбоцитов (MPV). Как известно, средний объем тромбоцитов повышен при диссеминированном сосудистом свёртывании, васкулите, преэклампсии, сахарном диабете 2-го типа (СД2) и инфаркте миокарда (ИМ). У пациентов без хронических патологий, которые не получали дотаций витамина D (n=434), при тяжёлом дефиците витамина (25(OH)D <10 нг/мл) отмечено более высокое значение MPV (8,1±1,1 фл), чем в группе с уровнями 25(OH)D более 20 нг/мл (7,5±1,0 фл, P<0,001) [15].

Средний объем тромбоцитов (MPV) и отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) были значительно выше в группе пациентов с недостаточностью витамина D, чем среди участников уровнями 25(OH)D в крови более 30 нг/мл. Интересно отметить, что эти параметры являлись сильными предикторами недостаточности витамина D. Например, уровни MPV более 6,2 фл наблюдались у 89% пациентов с недостаточностью витамина D и только у 45% пациентов с уровнями 25(OH)D >30 нг/мл [16].

Уровни 25(OH)D менее 20 нг/мл связаны с более высокой частотой тромботических и других осложнений. Например, в исследовании пациентов, перенесших артропластику коленного сустава (n=6593), после поправок на возраст, пол и индекс коморбидности Чарльсона, дефицит витамина D был ассоциирован с повышенным риском тромбоза глубоких вен (О.Ш. 1,80; 95% ДИ 1,36–2,38, P<0,001), инфаркта миокарда (О.Ш. 2,11, 95% ДИ 1,41–3,15, P<0,001) и cerebro-vasкулярных событий (О.Ш. 1,73, 95% ДИ 1,17–2,57, P=0,006) [17].

Недостаточность витамина D ассоциирована с повышенным

уровнем агрегации тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В анализе крови на агрегацию тромбоцитов, провоцируемую коллагеном, агрегация протекала значительно интенсивней у пациентов с недостаточностью витамина D (75±5% макс., площадь под кривой 49±4), чем у пациентов с достаточными уровнями 25(OH)D (52±10% макс., площадь под кривой 31±7, p<0,05, рис. 2). Установлены отрицательные корреляции между концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови и уровнями гликированного гемоглобина HbA_{1c} (коэффициент корреляции r=-0,46, p<0,05), максимальной агрегацией тромбоцитов в процентах (r=-0,45, p<0,05, рис. 2) и между 25(OH)D и площадью под кривой агрегации тромбоцитов (r=-0,45, p<0,05, рис. 2). Обработка кальцитриолом тромбоцитов пациентов, которые принимали ацетилсалициловую кислоту, снижала АДФ-индуцированную агрегацию в среднем на 15% [18].

В крупномасштабном исследовании популяционной выборки (n=18 791, когорты «Копенгагенское исследование сердца» и «Общепопуляционное Копенгагенское

исследование») риск венозной тромбоземболии дозозависимо повышался со снижением уровней 25(OH)D. За 30 лет наблюдений у 950 участников сформировалась венозная тромбоземболия. Самый низкий тертиль концентраций 25(OH)D (<15 нмоль/л), по сравнению с самым высоким тертилем (25(OH)D >25 нмоль/л), соответствовал 26%-ому повышению риска венозной тромбоземболии (95% ДИ 5...51%) после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение и наличие опухолевых заболеваний [19] (Рис. 3).

О молекулярных механизмах воздействия витамина D на гемостаз

Ассоциации между недостаточностью витамина D и повышенным риском тромботических событий следует рассматривать в контексте всех известных к настоящему времени эффектов витамина D. Недостаточность витамина D нарушает процессы регуляции роста и дифференциации кардиомиоцитов, метаболизма жиров и непосредственно тромбообразования (рис. 4). В результате, на фоне низкой обеспеченности витамином D повышается риск атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), гипертонии, гипертрофии желудочков, кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), аневризмы аорты и периферической болезни артерий [20].

Недостаточность витамина D приводит к снижению экспрессии и активности рецептора витамина D (VDR) и увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF-а, фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-1β, интерлейкин-1 бета; ИЛ-33, интерлейкин-33; ИЛ-6, интерлейкин-6, IFN-γ, интерферон-гамма). Эти события приводят к усилению провоспалительных сигналов (NF-kB, ядерный фактор каппа бета, IKK-а, субъединица ингибитора kB, PARP1, поли-АДФ-рибоза полимеразы 1, MMP, матричные металлопротеиназы, TIMP, ткане-

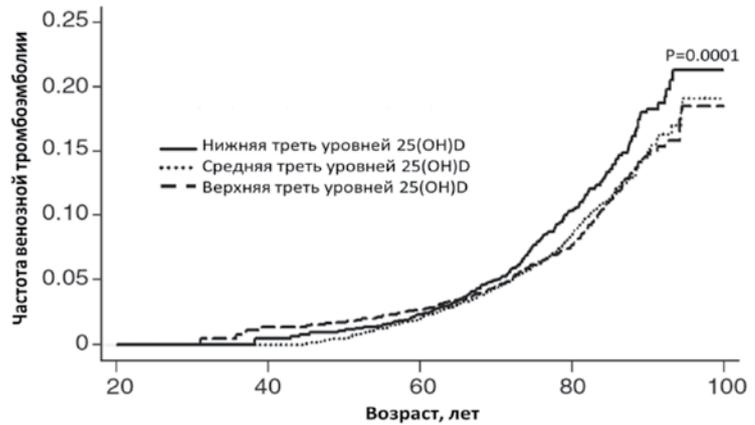


Рисунок 3. Заболеваемость венозной тромбоземболией в зависимости от возраста и тертиля концентраций 25(OH)D в крови

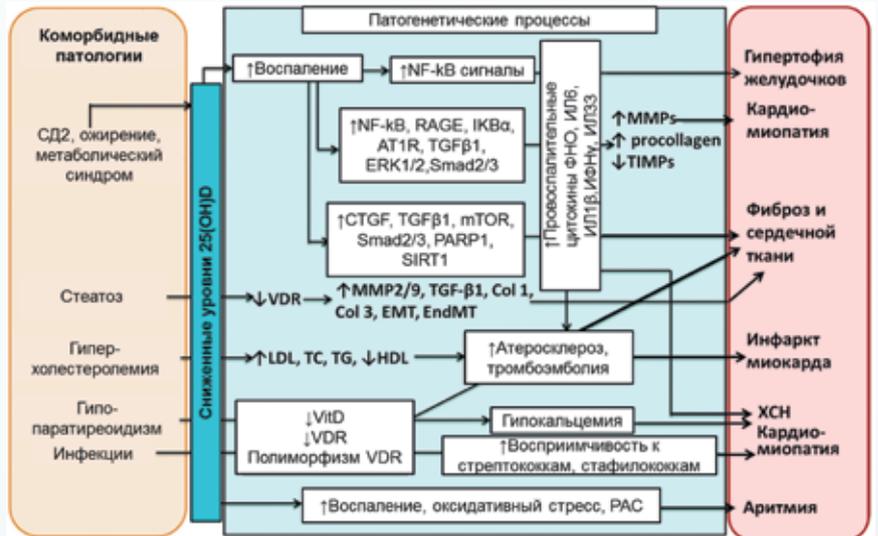


Рисунок 4. Роль недостаточности витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

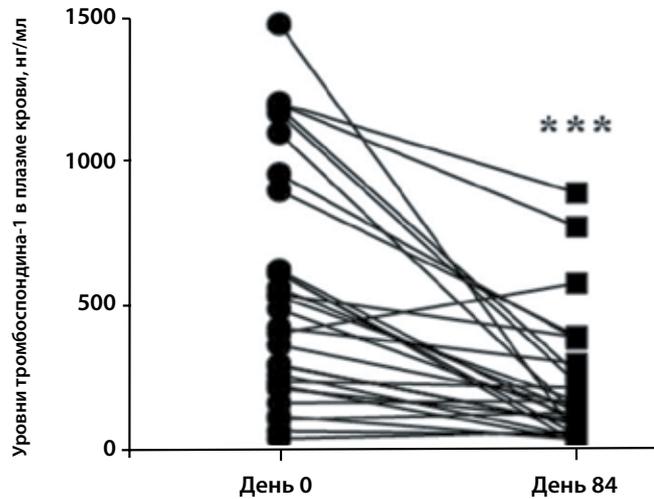


Рисунок 5. Дотации витамина D приводили к снижению уровней тромбоспондина-1. ***P=0,001

вые ингибиторы металлопротеиназ, mTOR, белок-мишень рапамицина, SIRT1, сиртуин-1; сигнальный белок SMAD2/3; RAGE, рецептор для конечных продуктов гликирования; ERK1/2, серин/треонинкиназы), нарушениям роста соединительной ткани (CTGF, фактор роста соединительной ткани; TGF- β 1, трансформирующий фактор роста-бета 1; EndMT, трансформация эпителиально-миофиibroбластов), повышению тромбообразования, усилению атеросклероза (ЛПНП, липопротеин низкой плотности, HDL, липопротеин высокой плотности, ТС, общий холестерин; ТГ, триглицериды), нарушению регуляции артериального давления (AT1R, рецептор 1 рецептора ангиотензина II, РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система) и к повышенной восприимчивости к инфекциям. Кумулятивно, эти эффекты недостаточности витамина D приводят к кардиомиопатии, ИМ, ХСН, фиброзу миокарда, аритмии.

Помимо воспаления и нарушения функции эндотелия влияние недостаточности витамина D на патогенез гиперкоагулянтных

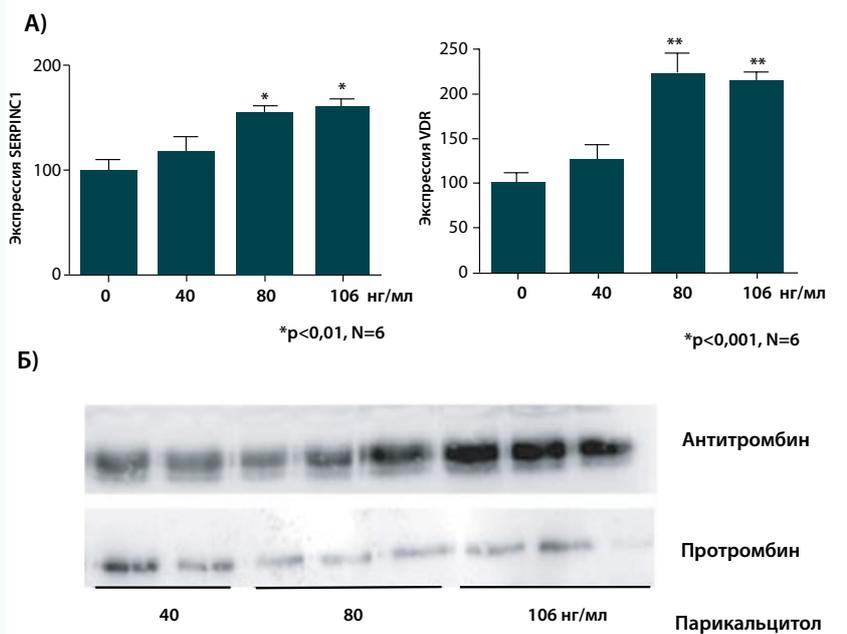


Рисунок 6. Влияние парикальцитолом (синтетического аналога витамина D) на экспрессию антитромбина (ген SERPINC1) в клетках гепатоцитов линии HepG2.

состояний (в т.ч. антифосфолипидного синдрома) обусловлено увеличением экспрессии прокоагулянтных факторов и снижением экспрессии белков-антикоагулянтов. В частности, дотации витами-

нов добровольцам (n=35, 45±11 лет) способствовали снижению уровней прокоагулянтного белка тромбоспондина-1, который взаимодействует с коллагеном и стимулирует агрегацию тромбоцитов. Дотации витамина D значительно

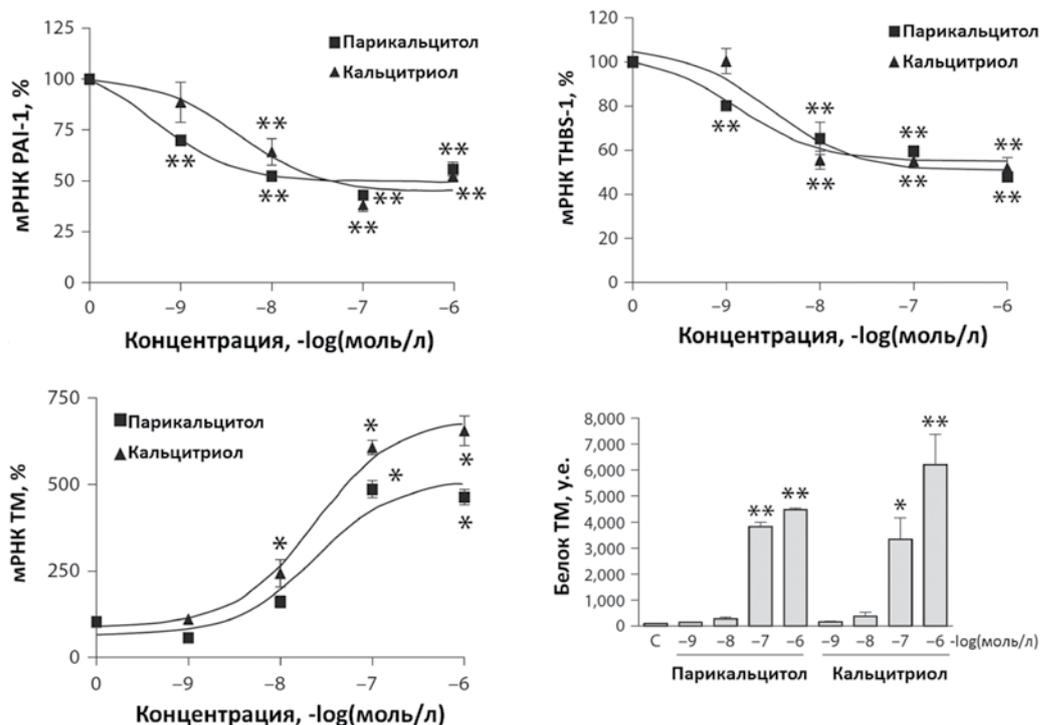


Рисунок 7. Дозозависимые изменения экспрессии генов ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тромбоспондина-1 (THBS1) и тромбомодулина (ТМ) при воздействии активных форм витамина D (кальцитриол, парикальцитол)

увеличивали уровни 25(OH)D (от $19,5 \pm 6$ нг/мл до $40 \pm 9,7$ нг/мл, $p < 0,001$) и достоверно снижали уровни тромбоспондина (от $522,7 \pm 379,8$ нг/мл до $206,7 \pm 204,5$ нг/мл, $p < 0,001$) [21] (Рис. 5).

Достаточная обеспеченность витамином D способствует повышению экспрессии белка антитромбина (ген SERPINC1). В клетках печени HepG2 в культуре витамин D (в виде парикальцитола, синтетического активатора рецептора витамина D) дозозависимо усиливал транскрипцию гена SERPINC1 и повышал количество синтезируемого белка антитромбина (рис. 6), и не влияя при этом на экспрессию и уровни протромбина [22].

Витамин D понижает экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тромбоспондина-1 (THBS1) и усиливает экспрессию тромбомодулина (TM) в миоцитах аорты человека. В экспериментах на клетках в культуре кальцитриол дозозависимо подавлял экспрессию гена PAI-1 ($EC_{50} = 0,7$ нМ) и белка PAI-1 ($EC_{50} = 4,4$ нМ), экспрессию гена THBS1 ($EC_{50} = 1,6$ нМ) и белка THBS1 ($EC_{50} = 3,9$ нМ), повышая экспрессию гена TM ($EC_{50} = 28,9$ нМ) и белка TM ($EC_{50} = 25,5$ нМ) [23] (Рис. 7).

Недостаточность витамина D и атеросклероз

Недостаточность витамина D ассоциирована с более высокими уровнями металлопротеиназы-2 (ММП-2), избыточная активность которой приводит к усилению эндотелиальной дисфункции, воспаления, формирования атеросклеротических бляшек и тромбообразования. Активность ММП-2 была достоверно выше у здоровых добровольцев с недостаточностью витамина D ($p = 0,04$), причём уровни витамина D дозозависимо коррелировали с активностью ММП-2 ($p = 0,04$) [24].

Анализ когорты пациентов в крупномасштабном исследовании факторов атеросклероза «MESA» ($n = 6554$) показал ассоциации сни-

женных уровней 25(OH)D в сыроворотке крови с гемостатическими и воспалительными биомаркерами – ИЛ-6, гомоцистеином, ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1). Снижение уровней 25(OH)D на каждые 10 нг/мл соответствовало 5,1%-ому повышению уровней ИЛ-6 (95% ДИ 3,6...6,9%, $P < 0,001$), 3,7%-ому повышению уровней гомоцистеина (95% ДИ 3,1...4,3%, $P < 0,001$), 7%-ому повышению уровней прокоагулянтного белка PAI-1 (95% ДИ 0,9...13,6, $P = 0,025$), причём эффект сохранялся в различных этнических группах. Повышенное воспаление (в т.ч. более высокие уровни ИЛ-6 и гомоцистеина) усугубляет протромботические эффекты недостаточности витамина D [25].

Более высокие уровни витамина D (25(OH)D > 20 нг/мл) связаны с уменьшением риска ИБС. В популяционной когорте ($n = 1783$) за 11 лет наблюдений было зарегистрировано 298 случаев ИБС. После поправок на возраст и осенне-зимний сезон риск ИБС у участников с уровнями 25(OH)D более 20 нг/мл был в 3 раза ниже у женщин (О.Ш. 0,32, 95% ДИ 0,16–0,65, $P = 0,001$) и в 2 раза ниже у мужчин (О.Ш. 0,56, 95% ДИ 0,38–0,82, $P = 0,005$) [26].

Недостаточность витамина D как фактор риска инфаркт миокарда (ИМ) и ишемического инсульта (ИИ)

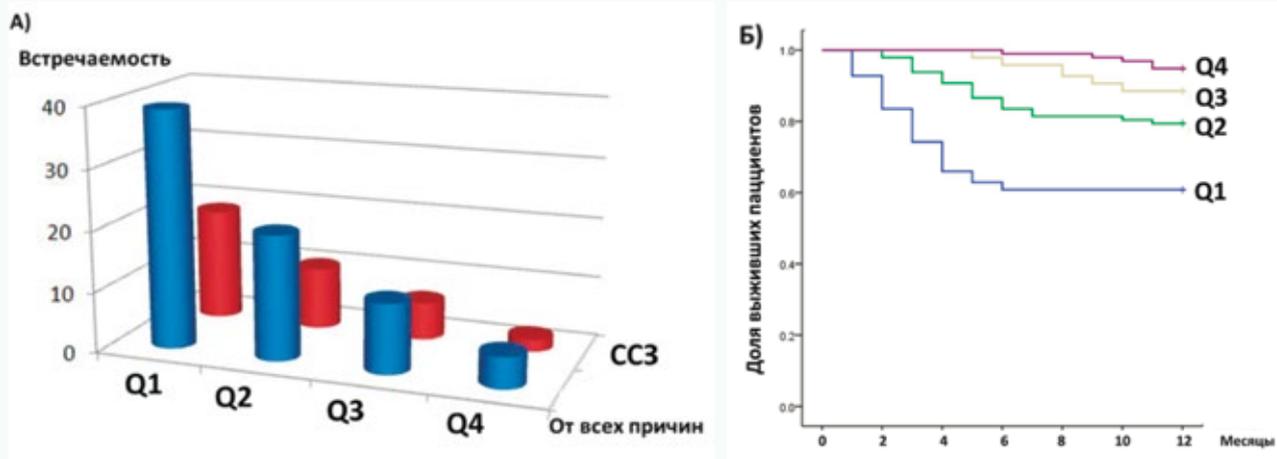
У пациентов с острым ИМ ($n = 478$) недостаточность витамина D присутствовала у 90% пациентов и была ассоциирована с более высоким ИМТ ($p = 0,05$), повышенными уровнями паратиреоидного гормона ($p = 0,03$) и щелочной фосфатазы ($p = 0,003$) [27]. Тяжёлый дефицит витамина D (25(OH)D < 10 нг/мл) является независимым фактором 4-кратного повышения риска сердечно-сосудистой смертности (О.Ш. 4,3, 95% ДИ 1,8...10, $p = 0,001$) у пациентов с острыми коронарными синдромами ($n = 206$) [28].

Низкие уровни 25(OH)D являются независимым предиктором

тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов с ИИ в реабилитационный период ($n = 80$). Заболеваемость ТГВ в течение 3 недель после ИИ составила 26,1%. Недостаточность витамина D была независимо ассоциирована почти с 5-кратным риском развития ТГВ (О.Ш. 4,68, 95% ДИ 1,39–15,70, $P = 0,012$) [29]. Другими значимыми факторами риска ИИ были гипертония в анамнезе (О.Ш. 2,33, 95% ДИ 0,82...6,59, $P = 0,052$) и пожилой возраст (О.Ш. 1,82, 95% ДИ 1,21...2,72, $P = 0,004$).

Недостаточность витамина D – фактор риска возникновения ИМ с подъёмом ST. Экспериментальные исследования показали, что ассоциация между недостаточностью витамина D и повышением сегмента ST в изопреналиновой модели ИМ опосредована воздействием витамина D на рецептор пролифератором пероксисом PPAR- γ [30]. У пациентов с острым коронарным синдромом ($n = 88$). В группе пациентов с диагнозом I21.0 «Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда» уровни 25(OH)D были значительно ниже ($13,5 \pm 7,7$ нг/мл), чем в группе пациентов без подъёма ST ($24,3 \pm 14,9$ нг/мл, $p = 0,001$). Встречаемость недостаточности витамина D была достоверно выше у пациентов с подъёмом ST (77,5%, контроль – 43,7%, $p = 0,001$). Недостаточность витамина D, коморбидная СД2 ($P = 0,003$), была самым сильным предиктором подъёма сегмента ST при ИМ (О.Ш. 8,1, 95% ДИ 2,3...28,2, $p = 0,001$) [31].

Уровни 25(OH)D в сыроворотке крови являются предиктором объёма пенумбры и смертности у пациентов с ишемическим инсультом ($n = 387$). Обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем сыроворотки 25(OH)D и объемом пенумбры ($r = -0,442$, $P < 0,001$). Пациенты в самом низком квартиле уровней 25(OH)D ($< 13,9$ нг/мл) характеризовались 3-кратно повышенным риском сердечно-сосудистой смертности (О.Ш. 3,06, 95% ДИ 2,16–4,95) и смертности от всех причин



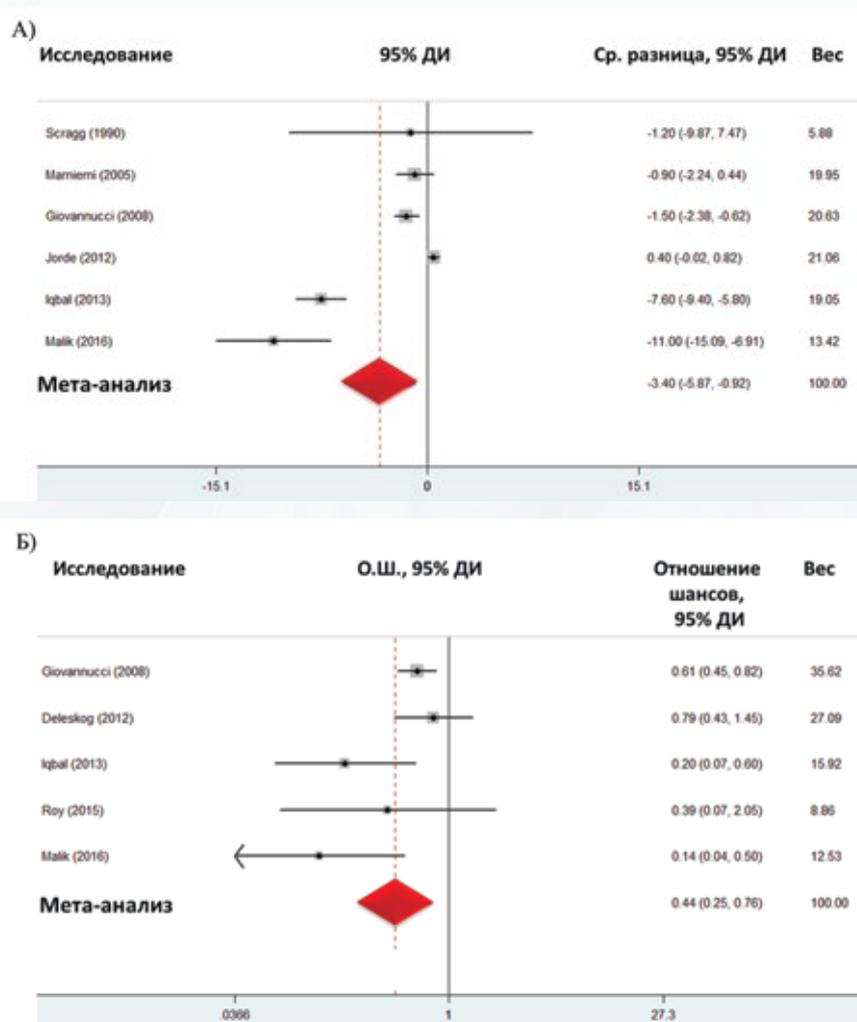
А) Смертность по квантилям 25(OH)D, $P < 0,001$. ССЗ, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.
 Б) Кривые выживания для смертности от всех причин.

Рисунок 8. Сниженные уровни 25(OH)D ассоциированы с повышенной смертностью пациентов с ишемическим инсультом

(О.Ш. 2,76, 95% ДИ 2,01–4,32) [32] (рис. 8).

Мета-анализ 8 когортных исследований пациентов с инфарктом миокарда ($n=9913$, 3411 случаев ИМ) подтвердил, что уровни 25(OH)D были значительно ниже у пациентов с ИМ ($-3,40$ нг/мл, 95% ДИ $-5,87 \dots -0,92$, $P=0,007$), чем в контроле. Достаточные уровни 25(OH)D (30 нг/мл и более) соответствовали снижению риска ИМ в 2 раза (О.Ш. 0,44, 95% ДИ 0,25...0,76, $P=0,004$) [33].

В заключение важно подчеркнуть, что адекватная обеспеченность организма витамином D является одним из факторов здорового долголетия. В исследовании долгожителей ($n=79$, 100–104 лет, 49% мужчин) без гипертонии, ожирения и гиперхолестеринемии средние уровни 25(OH)D были достоверно выше именно у долгожителей (все $p < 0,001$), а не в контрольной группе молодых здоровых добровольцев ($n=180$, 28–39 лет, 57% мужчин). Встречаемость дефицита витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) была в 3 раза ниже у долгожителей по сравнению с условно здоровыми добровольцами (О.Ш. 0,31, 95% ДИ 0,23...0,77, $p < 0,001$). Для сравнения, у пациентов с ранним ИМ ($n=178$, 27–39 лет, 57% мужчин) встречаемость де-



А) Уровни 25(OH)D у пациентов с ИМ и в контроле.
 Б) Риск ИМ снижается для уровней 25(OH)D > 30 нг/мл.

Рисунок 9. Мета-анализ 8 когортных исследований подтвердил ассоциации недостаточности витамина D и риска ИМ

фицита витамина D была в 4 раза выше, чем у здоровых добровольцев (О.Ш. 3,85, 95% ДИ 2,12...6,79, $p < 0,001$) [34]. Таким образом, достаточные уровни витамина D в сыворотке крови ассоциированы с физиологическим старением без хронических патологий.

Комитетом по контролю медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан рекомендованным лекарственным препаратом для коррекции недостаточности витамина D является препарат Детрифоре® 1000, 1 капсу-

ла которого содержит 1000 МЕ хелекальциферола, что эквивалентно 25 мкг колекальциферола. Препарат следует принимать внутрь, во время еды. Длительность курса определяет врач по клиническим и лабораторным критериям (определение метаболита 25(OH)D в крови проводится через 3 мес. от начала лечения).

Заключение

Дефицит витамина D также ассоциирован с обширной группой «болезней цивилизации» в старческом, пожилом, среднем и даже в молодом возрасте. При недостаточ-

ной обеспеченности витамином D формируется системное хроническое воспаление, ускоренно развиваются атеросклероз, гипертония, сахарный диабет. Недостаточность витамина D крайне негативно влияет на процессы гемостаза, усиливая экспрессию прокоагулянтных факторов и снижая экспрессию белков-антикоагулянтов. В результате, повышается риск и тяжесть инфаркта миокарда и инсульта. И наоборот, нормальная обеспеченность витамином D ассоциирована с физиологическим старением и долгожительством. ■

Список литературы

1. Громова О.А., Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю., Герасименко С.С. Течение беременности и ее исход на фоне дефицита соединительной ткани с использованием нутрициальной коррекции Омега-3 ПМЖК и цитратом магния. Случаи из практики. Журнал международной медицины. Гинекология. – 2013. – №1 (2). – С. 85–94.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Рудаков К.В. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, №6. – С. 75–80.
3. Громова О.А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. – Москва: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2017. – 568 с.: ил.; 25 см. – Библиогр. в конце гл. – 3000 (1-й з-д 500) экз. – ISBN 978-5-9704-4058-2.
4. Mozos I., Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. Biomed Res Int. – 2015; 2015: 109275. doi: 10.1155/2015/109275. Epub 2015 Apr 27. PMID: 26000280.
5. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). – 2017. – Т. 27, №1. – С. 16–28.
6. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). – 2013. – Т. 23. – №2. – С. 319–327.
7. I.Yu. Torshin and K.V. Rudakov, «On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification», Pattern Recog. Image Anal. – 2015; 25 (4): 577–587.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). – 2017. – Т. 27, №2. – С. 184–199.
9. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). – 2016. – С. 1.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). – 2016. – Т. 26, №3. – С. 483–496.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Громов А.Н. Обеспеченность витамином D и метаболические нарушения: систематический анализ фундаментальных и доказательных исследований по проблемам избыточной массы тела и сахарного диабета. Фарматека. – 2014. – №20 (293). – С. 27–38.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет. – 2016. – №1. – С. 12–21.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противои инфекционного иммунитета. Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12. – №4. – С. 65–74.
14. Гилельс А.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Томилова И.К., Лиманова О.А. Активные формы витамина D и функция мышечной ткани: анализ молекулярно-биологических и клинических данных. Вестник эстетической медицины. – 2014. – Т. 13, №2. – С. 66–75.
15. Cumhur Cure M., Cure E., Yuce S., Yazici T., Karakoyun I., Efe H. Mean platelet volume and vitamin D level. Ann Lab

- Med. – 2014 Mar; 34 (2): 98–103. doi: 10.3343/alm.2014.34.2.98. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24624344.
16. Erkus E., Aktas G., Atak B.M., Kocak M.Z., Duman T.T., Savli H. Haemogram Parameters in Vitamin D Deficiency. *J. Coll Physicians Surg Pak.* – 2018 Oct; 28 (10): 779–782. doi: 3021. PMID: 30266124.
 17. Hegde V., Arshi A., Wang C., Buser Z., Wang J.C., Jensen A.R., Adams J.S., Zeegen E.N., Bernthal N.M. Preoperative Vitamin D Deficiency Is Associated with Higher Postoperative Complication Rates in Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics.* – 2018 Jul 1; 41 (4): e489–e495. doi: 10.3928/01477447-20180424-04. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708568.
 18. Sultan M., Twito O., Tohami T., Ramati E., Neumark E., Rashid G. Vitamin D diminishes the high platelet aggregation of type 2 diabetes mellitus patients. *Platelets.* – 2018 Jan 9; 1–6. doi: 10.1080/09537104.2017.1386298. PMID: 29313404.
 19. Brondum-Jacobsen P., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18,791 participants. *J. Thromb Haemost.* – 2013 Mar; 11 (3): 423–31. doi: 10.1111/jth.12118. PMID: 23279309.
 20. Rai V., Agrawal D.K. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2017 Dec; 46 (4): 1039–1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29080634.
 21. Amarasekera A.T., Assadi-Khansari B., Liu S., Black M., Dymmott G., Rogers N.M., Sverdlow A.L., Horowitz J.D., Ngo D.T.M. Vitamin D supplementation lowers thrombospondin-1 levels and blood pressure in healthy adults. *PLoS One.* – 2017 May 10; 12 (5): e0174435. doi: 10.1371/journal.pone.0174435. eCollection 2017. PMID: 28489857.
 22. Toderici M., de la Morena-Barrio M.E., Padilla J., Minano A., Anton A.I., Iniesta J.A., Herranz M.T., Fernandez N., Vicente V., Corral J. Identification of Regulatory Mutations in SERPINC1 Affecting Vitamin D Response Elements Associated with Antithrombin Deficiency. *PLoS One.* – 2016 Mar 22; 11 (3): e0152159. doi: 10.1371/journal.pone.0152159. eCollection 2016. PMID: 27003919.
 23. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J. Vasc Res.* – 2007; 44 (1): 11–8. doi: 10.1159/000097812. Epub 2006 Dec 7. PMID: 17159355.
 24. Machulsky N.F., Barchuk M., Gagliardi J., Gonzalez D., Lombardo M., Escudero A.G., Gigena G., Blanco F., Schreier L., Fabre B., Berg G. Vitamin D is Related to Markers of Vulnerable Plaque in Acute Myocardial Infarction. *Curr Vasc Pharmacol.* – 2018; 16 (4): 355–360. doi: 10.2174/1570161115666170609102506. PMID: 28595560.
 25. Blondon M., Cushman M., Jenny N., Michos E.D., Smith N.L., Kestenbaum B., de Boer I.H. Associations of Serum 25-Hydroxyvitamin D with Hemostatic and Inflammatory Biomarkers in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2016 Jun; 101 (6): 2348–57. doi: 10.1210/jc.2016-1368. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27023449.
 26. Karakas M., Thorand B., Zierer A., Huth C., Meisinger C., Roden M., Rottbauer W., Peters A., Koenig W., Herder C. Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction, especially in women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2013 Jan; 98 (1): 272–80. doi: 10.1210/jc.2012-2368. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23150690.
 27. Aleksova A., Belfiore R., Carriere C., Kassem S., La Carrubba S., Barbati G., Sinagra G. Vitamin D Deficiency in Patients with Acute Myocardial Infarction: An Italian Single-Center Study. *Int J. Vitam Nutr Res.* – 2015; 85 (1–2): 23–30. doi: 10.1024/0300-9831/a000220. PMID: 26780274.
 28. Correia L.C., Sodre F., Garcia G., Sabino M., Brito M., Kalil F., Barreto B., Lima J.C., Noya-Rabelo M.M. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. *Am J. Cardiol.* – 2013 Feb 1; 111 (3): 324–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.006. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23174181.
 29. Wu W.X., He D.R. Low Vitamin D Levels Are Associated with the Development of Deep Venous Thromboembolic Events in Patients with Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2018 Jan 1; 1076029618786574. doi: 10.1177/1076029618786574. PMID: 30033760.
 30. El-Gohary O.A., Allam M.M. Effect of vitamin D on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats: possible role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Can J. Physiol Pharmacol.* – 2017 Jun; 95 (6): 641–646. doi: 10.1139/cjpp-2016-0150. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28177670.
 31. Safaie N., Rezaee H., Seif Dvati B., Entezari-Maleki T. Vitamin D Deficiency Predicts the ST Elevation Type of Myocardial Infarction in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Iran J. Pharm Res.* – 2018 Winter; 17 (Suppl): 73–78. PMID: 29796031.
 32. Nie Z., Ji X.C., Wang J., Zhang H.X. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D predicts infarct volume and mortality in ischemic stroke patients. *J. Neuroimmunol.* – 2017 Dec 15; 313: 41–45. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.002. Epub 2017 Oct 5. PMID: 29153607.
 33. Huang J., Wang Z., Hu Z., Jiang W., Li B. Association between blood vitamin D and myocardial infarction: A meta-analysis including observational studies. *Clin Chim Acta.* – 2017 Aug; 471: 270–275. doi: 10.1016/j.cca.2017.06.018. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28645551.
 34. Pareja-Galeano H., Alis R., Sanchis-Gomar F., Lucia A., Emanuele E. Vitamin D, precocious acute myocardial infarction, and exceptional longevity. *Int J. Cardiol.* – 2015 Nov 15; 199: 405–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.082. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26263007.

Запоры у детей: взгляд невролога



В.М. Студеникин – д.м.н., профессор, академик РАЕ и МАЕ
ООО НПСМЦ «Дрим Клиник», г. Москва

В лекции рассматривается проблема запоров, рутинно встречающихся в невропедиатрии. Представлены современные принципы подхода к их диагностике и лечению у пациентов педиатрического возраста.

Ключевые слова: дети, запор, нейродетология, невропедиатрия, педиатрия, симпозиум, нутрициология, психоневрология.

V.M. Studenikin

Constipations in children: the neurologist's opinion

The problem of constipation, known to be regularly encountered in neuropediatrics is covered in the lecture. Contemporary principles of approach to its diagnostics and management in pediatric patients are considered.

Keywords: children, constipations, neurodietology, neuropaediatrics, pediatric, nutrition science, neuropsychiatry.

Запоры – одно из частых проявлений при многих видах патологии нервной системы. В частности, хронические запоры относятся к симптомам целого ряда патологических состояний и синдромальных состояний с поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Запоры практически любой этиологии и выраженности полнотой или частично поддаются методам диетической коррекции, то есть частично сопряжены с концепцией нейродетологии [1]. Игнорировать органические или функциональные запоры не рекомендуется, поскольку при отсутствии их систематической коррекции могут появляться патологические изменения со стороны ЦНС, а также других органов и систем [1, 2].

Определение

Запор – это задержка или трудность при дефекации, присутствующая в течение двух и более недель, достаточно сильно выраженная, чтобы вызывать значительный дискомфорт и нарушения состояния здоровья у пациента.

Физиологические аспекты дефекации

В норме способность к удержанию каловых масс обеспечивается произвольными и произвольными сокращениями мышц. Внутренний анальный сфинктер обладает произвольным тонусом покоя, который снижается при попадании стула в прямую кишку. Наружный анальный сфинктер находится под произвольным контролем. Позыв к дефекации запускается, когда кал вступает в контакт со слизистой нижнего отдела прямой кишки [1, 2].

Определенное значение для акта дефекации имеет и гастроколический рефлекс (волна перистальтики, возникающая в ободочной кишке при попадании пищи в желудок или вскоре после этого), механизм которого объясняется воздействием нейроэндокринной системы (ряда нейротрансмиттеров и гормонов). При этом желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) как бы стремится освободить место для новой пищи. У детей грудного и раннего возраста физиологический гастроколический рефлекс после первого

приема пищи в утренние часы выражен значительно сильнее, чем в более старшем возрасте [1, 2].

Дефекация совершается частично произвольно; происходит сокращение мышц брюшной стенки и диафрагмы в совокупности с расслаблением наружной кольцевой мышцы (сфинктера) анального отверстия. Произвольный компонент процесса дефекации обеспечивается расслаблением внутреннего сфинктера и сокращением толстой и прямой кишок, при этом происходит выдавливание ректального содержимого наружу.

Вообще позывы к опорожнению кишечника обусловлены растяжением прямой кишки, стимулирующим нервы, расположенные в ее стенке. Если ребенок игнорирует этот сигнал, то прямая кишка адаптируется к своему увеличенному объему, и стимул, ослабевая, в конце концов исчезает [1, 2].

По мнению М. Fontana и соавт. (1989), нормальная частота дефекаций у детей различного возраста такова: в возрасте 0–3 мес. – 2 раза в сутки и 5–40 раз в неделю (при грудном вскармливании) или

2 раза в сутки и 5–28 раз в неделю (при искусственном вскармливании), 6–12 мес. – 1,8 раза в сутки и 5–28 раз в неделю, 12–26 мес. – 1,4 раза в сутки и 4–21 раз в неделю, >36 мес. – 1 раз в день и 3–14 раз в неделю [3].

Механизм развития запоров

В основе развития запоров обычно выделяют три основных патогенетических механизма (в отдельности или в сочетании): 1) повышенное всасывание воды в толстой кишке; 2) замедленный транзит каловых масс по толстой кишке; 3) неспособность пациента провести акт дефекации [1, 2].

Определенное значение имеют дискоординация ректосфинктерного рефлекса, а также напряжение тазового дна во время акта дефекации (вместо релаксации).

Этиологически можно выделить несколько возрастзависимых причин возникновения запоров у детей. В частности, у детей периода новорожденности и грудного возраста причинами запоров могут служить лактобегоары (плотные образования, состоящие из створоженного молока, формирующиеся в просвете ЖКТ вследствие попадания туда плохо перевариваемых компонентов молочной пищи); обычно лактобегоары встречаются у недоношенных детей, получающих искусственное вскармливание [1, 2].

У детей грудного возраста выделяют следующие наиболее частые причины функционального запора: неправильный питьевой режим, непереносимость/плохая переносимость молока, нерациональное искусственное вскармливание, неправильно подобранная диета и несвоевременное введение продуктов прикорма, рахит, гипотиреоз, полиомиелит и врожденные миопатии (редко), дискинезия ЖКТ и «боязнь горшка». У пациентов более старшего возраста (>12 мес.) среди причин запоров фигурируют другие факторы: сниженное потребление продуктов питания, богатых пищевыми волокнами;

неправильный режим дня, психоэмоциональные стрессы, гиподинамия, эндокринные нарушения (ожирение и др.), глистные инвазии, аноректальная патология (геморрой, трещины в области ануса), снижение чувствительности ампулы прямой кишки (проктогенные запоры), врожденное удлинение толстой кишки (долихоколон) или сигмовидной кишки (долихосигма), нарушения микробиоценоза кишечника [1].

Подходы к классификации запоров

Единой общепринятой классификации запоров у детей или взрослых в настоящее время не существует, хотя во многих попытках систематизации этих форм патологии вполне адекватно отражены многие этиопатогенетические и клинические варианты течения запоров в различном возрасте.

Острый (временный) запор – это отсутствие дефекации в течение нескольких дней. Временную задержку стула следует рассматривать в качестве функциональной.

В настоящее время в РФ считается, что хронический запор – это стойкое или периодическое (в течение более 3 мес.) урежение дефекации: у детей до 3-летнего возраста – менее 6 раз в неделю, у детей старше 3 лет – менее 3 раз в неделю (сопровождающееся вынужденным натуживанием, чувством неполного опорожнения кишечника, изменениями формы и характера стула).

Неоднократно пересматриваемые Римские критерии позволяют установить диагноз хронического запора при наличии не менее двух симптомов из нижеперечисленных: отсутствие дефекации на протяжении не менее 25% нормального времени испражнения; наличие запора не менее 12 мес. без применения слабительных; необходимость в натуживании; стул твердый или комковатый; ощущение неполного опорожнения; две и меньше дефекации в неделю [1].

Среди хронических запоров J.E. Lennard-Jones (1993) предлагает

рассматривать следующие их разновидности:

- связанные с образом жизни (недостаточное употребление пищевых волокон, малый объем принимаемой жидкости и пищи, низкая физическая активность и др.);
- связанные с воздействием внешних факторов (побочное действие лекарственных препаратов – ятрогенные запоры, токсические воздействия);
- связанные с эндокринными и метаболическими нарушениями (гипотиреоз, гиперкальциемия, порфирия, амилоидоз и др.);
- связанные с неврологическими факторами (рассеянный склероз, паркинсонизм, нарушения функций спинного мозга, нарушения парасимпатической иннервации из крестцового сплетения, автономная нейропатия при сахарном диабете – синдром кишечной псевдообструкции и др.);
- связанные с психогенными факторами (стресс, эмоциональные перегрузки, депрессия, анорексия, навязчивые идеи «внутренней чистоты» и др.);
- связанные с гастроэнтерологическими заболеваниями (нарушение кишечной проходимости в результате стриктуры, обструкции опухоли или инородным телом, внешнего сдавления – спаячная болезнь; врожденный аганглиоз – болезнь Гиршпрунга, долихосигма, мегаколон, миопатии и нейропатии различного генеза, системная склеродермия с поражением кишечника, синдром раздраженного кишечника – вариант с преобладанием запоров и др.);
- связанные с патологией аноректальной зоны (стеноз анального канала, слабость тазового дна, опущение промежности, асинергия тазового дна, ректоцеле больших раз-

меров, ректальный пролапс, язва прямой кишки и др.) [4].

Функциональные и органические запоры

Функциональные запоры у детей являются следствием привычного подавления рефлексов к дефекации, что со временем приводит к ослаблению нормальной перистальтики кишечника (без органической причины). Органические запоры чаще обнаруживаются у новорожденных и грудных детей, являясь следствием следующих состояний: болезнь Гиршпрунга, врожденные аноректальные мальформации, неврологические нарушения (различные), энцефалопатия, патология спинного мозга (миеломенингоцеле, spina bifida и т.д.), муковисцидоз, метаболические нарушения (гипотиреоз, гиперкальциемия, гипокалиемия, несахарный диабет), отравление тяжелыми металлами, побочные эффекты медикаментов [1, 2].

Считается, что у детей старше одного года функциональные запоры встречаются в 95% случаев, а оставшиеся 5% запоров объясняются органическими причинами (болезнь Гиршпрунга, метаболические нарушения, муковисцидоз, целиакия, травма или повреждения спинного мозга, нейрофиброматоз, отравление тяжелыми металлами, побочные эффекты медикаментов, отставание в развитии, а также сексуальное надругательство) [1].

К психогенным и нейрогенным запорам относятся функциональные запоры, обусловленные нарушениями со стороны ЦНС, представленные выше в классификации J.E. Lennard-Jones (1993) [4].

В основе атонического запора лежит угасание рефлекса на дефекацию, сопровождающееся снижением моторной активности прямой кишки, а спастический запор – это одна из разновидностей синдрома раздраженной толстой кишки [1, 2].

А.И. Хавкин (2000) предложил вариант рабочей классификации запоров у детей, в соответствии с которой запоры следует рассматривать по группам признаков. Так, по

течению запоры бывают острыми или хроническими (более 3 мес.); по механизму развития: кологенные (с гипер- или гипомоторной дискинезией) или проктогенные; по стадии течения: компенсированные (только диетическая коррекция), субкомпенсированные (диетическая и медикаментозная коррекция), декомпенсированные (необходимы очистительные клизмы); по этиологическим и патогенетическим механизмам: алиментарные, нейрогенные, дискинетические (первичная дискинезия кишечника на фоне резидуально-органического поражения ЦНС), привычные (вследствие подавления физиологических позывов на дефекацию, психического перенапряжения, недостатка гигиенических навыков; пролонгированный акт дефекации у невропатозов и т.д.), рефлекторные (вторичная дискинезия при различных заболеваниях – органов пищеварения и др.), вследствие органических заболеваний ЦНС (невриты, миелиты, миопатии), инфекционные (после перенесенной инфекции – болезнь Шагаса, дизентерия и др.), воспалительные, психогенные, гиподинамические, механические (препятствия на пути продвижения каловых масс), вследствие аномалии развития толстой кишки (врожденный мегаколон, подвижная слепая или сигмовидная кишка, синдром Пайра, долихосигма, спланхноптоз, гипои аганглиоз), токсические (отравления свинцом, ртутью, таллием, никотином, чаем, какао), эндокринные (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, аддисонова болезнь, гипопаратиреоз, сахарный диабет, феохромоцитом, гиперэстрогемия), медикаментозные (употребление миорелаксантов, ганглиоблокаторов, холинолитиков, опиатов, противосудорожных средств, антацидов, мочегонных, барбитуратов, препаратов железа и кальция, блокаторов кальциевых каналов и др.), вследствие нарушений водно-электролитного обмена (при потере большого количества жидкости, дефиците витаминов группы В и К, холестаза) [5].

Основные состояния, сопровождающиеся запорами в нейрорпедиатрии

Как указывалось выше, запоры нередко сопутствуют многим видам психоневрологической патологии. В частности, это происходит при детском церебральном параличе, миеломенингоцеле, рассеянном склерозе, болезни Вильсона-Коновалова, синдроме Дауна, синдроме Рубинштейна-Тэйби, синдроме Вильямса, синдроме Ретта, нервной анорексии, врожденном гипотиреозе и т.д. [1, 2].

Болезнь Гиршпрунга (врожденный аганглиоз толстой кишки) и синдром раздраженного кишечника также имеют прямое отношение к патологии нервной системы. В частности, при синдроме раздраженного кишечника отсутствует так называемый органический «субстрат» болезни, но имеются достаточные основания для ее причисления к психосоматическим расстройствам (негативные реакции и эмоции, повышенная возбудимость вегетативной нервной системы) [1].

При рассмотрении функциональных запоров, вызванных приемом лекарств, необходимо помнить о соответствующих свойствах, присутствующих следующим препаратам: активированный уголь, некоторые средства от простуды, обволакивающие, препараты кальция и др. Они сравнительно часто используются в педиатрии, что не исключает развития запоров у части детей даже при соблюдении правил применения, рекомендуемых производителями.

Для детских неврологов следует помнить о возможности индукции запоров (ятрогенных) целым рядом препаратов, рутинно используемых в лечении патологии нервной системы:

- антихолинэргические средства (спазмолитики);
- дофаминэргические препараты (бромокриптин);
- антидепрессанты (имипрамин, amitриптилин, флуоксетин);

- симпатомиметики (амезин);
- антиэпилептические средства (этосуксимид, топирамат);
- нейролептики (фенотиазины);
- транквилизаторы (клобазам, буспирон);
- миорелаксанты (баклофен) и т.д. [1].

Гиподинамия (снижение двигательной активности) также может приводить к развитию запоров. Фактически любое неврологическое заболевание, сопровождающееся частичной или полной обездвиженностью, а также требующее ограничения двигательной активности или продолжительного соблюдения постельного режима, потенциально служит фактором риска по формированию запоров у детей и подростков [1, 2].

Клинические признаки и установление запора

Помимо собственно задержки стула у детей с хроническими запорами отмечаются следующие симптомы и субъективные ощущения: вялость, снижение аппетита, тошнота, неприятный вкус во рту, боли в животе (спастического характера), вздутие живота, ощущение тяжести и чувство переполненности в брюшной полости.

Для детских неврологов и психоневрологов особенно важны такие признаки, как головная боль, нарушения сна (инсомнии), снижение настроения. У части пациентов встречаются мнительность, «уход в болезнь» и другие характерологические особенности.

Диагноз основывается на данных анамнеза, жалобах пациента, клинических признаках, результатах пальцевого ректального исследования (для определения тонуса сфинктера), а также (при необходимости) данных дополнительных исследований. Дополнительные исследования: ректороманоскопия и рентгеноконтрастное исследование толстой кишки с барием (для дифференциальной диагностики с аномалиями развития – болезнь Гиршпрунга и др.). При функциональных запорах специфических

изменений при этих исследованиях обычно не обнаруживается [1, 2].

Методы нейровизуализации применяются для выявления врожденных дефектов иннервации тазовых органов (спинномозговые грыжи и иные повреждения спинного мозга).

Лечение

При запорах проводится дифференцированная комплексная терапия, нацеленная на обеспечение регулярного и эффективного опорожнения кишечника при отсутствии неприятных субъективных ощущений у пациента.

Применение слабительных средств показано лишь детям и подросткам, у которых диетические методы коррекции запоров оказываются неэффективными. В настоящее время доступны следующие слабительные средства: объемные (натуральные или синтетически модифицированные полисахариды, являющиеся мало-перевариваемыми или неперева-риваемыми и маловсасывающимися); осмотические (сахара или многоатомные спирты – сорбитол, маннитол, лактитол, лактоза, полиэтиленгликоль, лактулоза); солевые (магния и натрия сульфат, натрия фосфат, натрия цитрат); антиабсорбенты (вещества, стимулирующие секрецию, – антрахиноны, производные дифенолэтана: бисакодил); другие средства (пре- и пробиотики) [1, 2].

Средства-детергенты (натрия доклизат, жидкий парафин, минеральные масла) и прокинетики (холинэргические средства, агонисты 5-HT₄-рецепторов) эффективны в лечении запоров, но детям назначаются сравнительно редко (ввиду возрастных ограничений и вероятности побочных реакций) [1].

В ряде случаев используют такие терапевтические методы, как лаваж (оральное промывание с использованием, например, касторового масла и т.д.), очистительные клизмы и лечебные ректальные свечи (содержащие бисакодил, лактулозу, сорбитол и т.д.). Сообщается об эффективности исполь-

зования поведенческой терапии запоров и применении системы биологической обратной связи. По показаниям осуществляется хирургическое лечение инертной толстой кишки. В РФ имеется опыт применения ноотропных и нейро-метаболических препаратов в лечении функциональных запоров в детском возрасте. Необходимо обеспечить максимально возможный уровень физической активности, не приводящий к утомляемости ребенка. Используются массаж и ЛФК [1, 2].

Диетотерапия при запорах традиционно считается одним из основных методов комплексного воздействия на ЖКТ и ЦНС. Адекватная диета в ряде случаев позволяет регулировать функции кишечника без использования медикаментозных слабительных средств. В лечении запоров основными моментами являются повышенное потребление жидкости и пищевых волокон (наряду с адекватным уровнем физической активности) [1, 2].

Диета №3 предназначена для коррекции запоров (функциональных) у детей. Она физиологически полноценна по содержанию основных веществ и энергии; обеспечивает повышенное введение химических и механических стимуляторов моторики кишечника, а также исключение продуктов и блюд, усиливающих процессы брожения и гниения, а также сильных стимуляторов желчеотделения, секреции желудка и поджелудочной железы. Рекомендованный состав и ограничения диеты №3 представлены в доступной литературе.

Пищевые волокна, удерживая воду, способствуют улучшению опорожнения кишечника (стимуляция дефекации) и детоксикации организма. Пищевые волокна (клетчатка) сокращают время пребывания пищи в ЖКТ и усиливают тонус мышц кишечника. Так, применение пшеничных отрубей в количестве 30 г/сут. увеличивает объем каловых масс более чем на 50%, а общее время транзита кишечного содержимого по толстой кишке

сокращается примерно в 2 раза. В сутки детям с запорами рекомендуется потреблять 15–50 г пищевых волокон [1].

Овощи, фрукты и ягоды являются важнейшими компонентами рациона питания при запорах. Содержащиеся в них пищевые волокна и органические кислоты способствуют усилению перистальтики кишечника. Кроме того, в клеточных оболочках сырых фруктов и овощей имеются белки и углеводы, которые медленно и не полностью перерабатываются под воздействием пищеварительных ферментов. Помимо свежих фруктов, овощей, ягод, а также соков и салатов из них, детям с запорами показано потребление сухофруктов (инжир, чернослив) [1].

Умеренным слабительным эффектом обладают кисломолочные жидкие продукты (с кислотностью >90–100о по Turner), кефир, биокефир, простокваша и др. Ценным свойством кисломолочных продуктов является способность к поддержанию нормального пейзажа кишечной микрофлоры [1].

Дети и подростки с запорами должны потреблять достаточное количество жидкости. В качестве основных напитков рекомендуются вода (обычная и минеральная), соки из фруктов, овощей и ягод.

Питье дается детям с запорами регулярно и часто (натощак, во время еды, в интервалах между приемом пищи).

Для детей с гипермоторными запорами предусмотрено применение слабо минерализованных щелочных минеральных вод (Славяновская, Смирновская, Ессентуки №4), а при гипомоторных запорах используют газированные воды с высокой минерализацией (Ессентуки №17). Воды даются в негазированном виде и не холодными (комнатной температуры или немного подогретыми). Предпочтителен прием минеральных вод до еды (за 30–90 мин.). Суточная норма минеральной воды определяется из расчета 3–5 мл/кг (в 2–3 приема). Для пациентов, страдающих функциональными запорами, принято также рекомендовать воду Донат Mg [1].

Чай обладает закрепляющим действием, то есть в ряде случаев может приводить к развитию запоров.

В целях алиментарной коррекции запоров у детей в возрасте старше 3 лет предусмотрено применение плодов аниса обыкновенного (*Anis vulgaris*), жостера слабительного (*Rhamnus cathartica L.*), рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia L.*), щавеля конского

(*Rumex confertus Willd*), корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra L.*) и стальника полевого (*Ononis arvensis L.*), листьев Melissa лекарственной (*Melissa officinalis L.*), золототысячника обыкновенного (*Centaurium erythraea*), одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale Wigg.*), коры крушины ольховидной (*Frangula ainus Mill.*) [1, 2, 6].

В дополнение к ним Р.А. Balch (2006) рекомендует использовать при запорах следующие съедобные лекарственные растения: экстракт люцерны полевой (*Medicago L.*), алоэ вера (*Aloe vera L.*), а также жостер Пурша (*Cascara sagrada*), желтокорень (*Hydrastis*), корень ревеня (*Rheum L.*) и др. [6, 7].

Для коррекции запоров сравнительно широко применяется морская капуста (*Laminaria*) и другие водоросли морского происхождения, в изобилии содержащие слизистые вещества (муцилагиназы). Ее использование ограничивается или полностью исключается у пациентов с идиосинкратическими реакциями к йоду [1].

Для оценки эффективности диетотерапии при запорах у детей различного возраста необходимо контролировать количество потребляемой жидкости и качественный состав рациона. ■

Список литературы

1. Запоры. Гл. 52. В кн.: Нейродиетология детского возраста / Под ред. Студеникина В.М. – М.: Династия, 2012. – С. 565–75.
2. Nelson textbook of pediatrics. Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme III J.W. et al., eds. 20th ed. Philadelphia. Elsevier. – 2016. – 3474.
3. Fontana M., Bianchi C., Cataldo F., Conti Nibali S., Cucchiara S., Gobio Casali L., Iacono G., Sanfilippo N., Torre G. Bowel frequency in healthy children // Acta Paediatr. Scand. – 1989; 78 (5): 682–684.
4. Lennard-Jones J.E. Clinical management of constipation // Pharmacology. – 1993; 47 (Suppl. 1): 216–223.
5. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. – М.: Правда, 2000. – 72 с.
6. Нутриенты, условные нутриенты и антинутриенты в нейродиетологии детского возраста (справочник) / Под ред. Студеникина В.М. – М.: Династия, 2016. – 184 с.
7. Balch P.A. Constipation. In: Prescription for nutritional healing. A practical A-to-Z reference to drug-free remedies using vitamins, minerals, herbs & food supplements. 4th ed. New York. Avery. – 2006. – P. 335–339.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №1, 2019 г., стр. 20–23.

РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XII Международный конгресс – 2019

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

23-24 октября
г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42



25 октября

г. Шымкент
отель Rixos
Khadisha Shymkent,
ул. Желтоксан, 17



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология, педиатрия

Организатор

КОМПАНИЯ



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

УДК 616.857+616-08

Ризатриптан в лечении мигрени

Актуальность проблемы. Мигрень – широко распространенное заболевание, отмечаемое примерно у 3–22% женщин и 1–16% мужчин во всем мире (Lipton R.B., Bigal M.E., 2005). По результатам крупного популяционного исследования American Migraine Study II, мигренью страдают приблизительно 18,2 и 6,5% женщин и мужчин соответственно, из которых у большинства (62%) наблюдается не менее одного эпизода выраженной головной боли в месяц (Lipton R.B. et al., 2001).

Мигрень без ауры – самый распространенный клинический подтип мигрени, с большей частотой атак и, как правило, большей нетрудоспособностью, чем мигрень с аурой. Мигрень без ауры определяют как рецидивирующее расстройство, включающее атаки головной боли продолжительностью от 4 ч. до 3 дней, с наличием как минимум двух из следующих характеристик: односторонняя боль пульсирующего характера умеренной/выраженной интенсивности, усугубляющаяся при движении, с наличием тошноты и/или рвоты, а также фото- и фонофобии (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004).

Мигрень представляет значительное бремя относительно качества жизни и экономических затрат (Hu X.H. et al., 1999; Berg J., Stovner L.J., 2005; Lipton R.B., Bigal M.E., 2005). Заболевание снижает качество жизни пациента как непосредственно во время и сразу после атаки, так и в период между ее эпизодами (Lipton R.B., Bigal M.E., 2005). Согласно данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании и США, мигрень оказывает негативное влияние и на членов семьи пациента (Lipton R.B. et al., 2003). При этом, по данным опроса самих пациентов, удовлетворены применяемым лечением при острых приступах мигрени менее 1/3 (Lipton R.B., Stewart W.F., 1999).

Таким образом, мигрень представляет серьезную проблему здравоохранения, и существует необходимость улучшения возможностей терапии при этом состоянии.

Современные методы лечения

На сегодняшний день известен ряд не вполне удачных вариантов терапии острой мигрени. У некоторых пациентов с мигренью легкой/умеренной степени тяжести целесообразно применение неспе-

роидных противовоспалительных препаратов (НПВП), неопиоидных анальгетиков, комбинированных анальгетиков. Пациенты с умеренной/тяжелой мигренью или плохо отвечающие на применение анальгетиков в адекватной дозе обычно нуждаются в назначении специальных препаратов для лечения мигрени (СПЛМ) или более мощных неспециальных лекарственных средств, таких как опиоидные анальгетики, хотя последние следует использовать умеренно (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000; Goadsby P.J. et al., 2002). При мигрени, сопровождающейся тошнотой, показаны противорвотные средства.

Двумя основными классами СПЛМ (то есть оказывающими нейроваскулярное действие) являются производные спорыньи (ПС) и триптаны. Первые (эрготамин, дигидроэрготамин) применяют при острой мигрени в течение многих лет, однако они имеют ряд ограничений, включая неспецифические сосудосуживающие и другие побочные эффекты (тошнота, рвота) вследствие низкой степени селективности, кроме того, последовательные данные об эффективности этих препаратов отсутствуют (Tfelt-Hansen P.

et al., 2000). Более глубокое понимание патофизиологии мигрени привело к разработке триптанов – селективных агонистов рецепторов серотонина (5-гидроксиทริปтамина – 5-НТ), активирующих 5-НТ_{1B/1D}-рецепторы. Сегодня триптанам отдают большее предпочтение перед ПС в лечении большинства пациентов с мигренью благодаря таким их преимуществам, как фармакологическая селективность и подтвержденные эффективность и безопасность (Goadsby P.J. et al., 2002).

Суматриптан – первый триптан, предложенный для купирования атак мигрени, широко используемый в качестве препарата сравнения с более поздними представителями класса. Хотя результаты клинических исследований показали сравнительно небольшие различия между суматриптаном и новыми триптанами II поколения в отношении эффективности и переносимости, эти различия являются клинически значимыми для отдельных пациентов (Ferrari M.D. et al., 2002).

Ниже приведен обзор эффективности триптана II поколения, агониста 5-НТ_{1B/1D}-рецепторов – ризатриптана – в лечении острой мигрени.

Фармакокинетика ризатриптана

Ризатриптан быстро и почти полностью ($\approx 90\%$) всасывается в желудочно-кишечном тракте после перорального приема в форме таблеток с абсолютной биодоступностью 47% вследствие умеренного пресистемного метаболизма (Vyas K.P. et al., 2000). Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{\max}) после однократного приема таблетки 10 мг у здоровых добровольцев составляет приблизительно 1–1,5 ч, что меньше, чем у других представителей класса (Sciberras D.G. et al., 1997; Goldberg M.R. et al., 2000; Vyas K.P. et al., 2000; Ferrari M.D. et al., 2002). Ризатриптан имеет относительно короткий период полураспада – около 2–2,5 ч. (Sciberras D.G. et al., 1997; Lee Y. et al., 1999; Goldberg M.R. et al., 2000; Vyas K.P. et al., 2000). Фармакокинетические исследования на здоровых мужчинах не показали накопления препарата после введения нескольких доз ризатриптана 10 мг (по 3 дозы каждые 2 ч. в течение 4 дней подряд) (Goldberg M.R. et al., 2000). Ризатриптан в форме капсул имеет аналогичный с таблетками фармакокинетический профиль, но более низкую скорость абсорбции (среднее t_{\max} 1,6–2,5 ч.) (Merck & Co Inc., 2003).

Препарат метаболизируется преимущественно с участием моноаминоксидазы А (Vyas K.P. et al., 2000). Клиренс ризатриптана у мужчин примерно на 25% выше, чем у женщин (1042 и 821 мл/мин. соответственно), что, однако, не считают клинически значимым (Lee Y. et al., 1999).

Средняя концентрация ризатриптана в плазме крови и t_{\max} не зависят от времени развития атаки мигрени и ассоциированного с ней стоа желудка (Cutler N.R. et al., 1999). Прием пищи перед применением препарата у здоровых добровольцев увеличивал площадь под кривой на $\approx 20\%$ и приводил к задержке абсорбции,

но не оказывал значимого эффекта на максимальную концентрацию и t_{\max} (Cheng H. et al., 1996). Фармакокинетика препарата у больных пожилого возраста (≥ 65 лет) подобна таковой у более молодых пациентов (Musson D.G. et al., 2001). Поскольку основной путь элиминации ризатриптана, окислительное дезаминирование, катализируется моноаминоксидазой А, считается, что ингибиторы цитохрома Р450 оказывают минимальное влияние на фармакокинетику препарата (Vyas K.P. et al., 2000). У пациентов, принимающих пропранолол, отмечают повышение концентрации ризатриптана в плазме крови, что, вероятно, отражает конкурентное ингибирование моноаминоксидазы А в ходе его метаболизма, поэтому им рекомендуют снижать дозу ризатриптана (Goldberg M.R. et al., 2001).

Данные клинических исследований ризатриптана

Эффективность

В клинических исследованиях эффективность ризатриптана при мигрени оценивали по таким критериям, как: доля пациентов, у которых достигнуто устранение боли или ее облегчение (снижение интенсивности от исходно тяжелой/умеренной до легкой/отсутствующей) в течение 2 ч. после лечения; отсутствие рецидива мигрени в течение 48 ч.; время до устранения/облегчения боли; необходимость приема препаратов, облегчающих симптомы, в течение 2 ч. после лечения (Tfelt-Hansen P. et al., 2000).

Эффективность ризатриптана 5 и 10 мг при острой мигрени хорошо продемонстрирована в целом ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ) (Visser W.H. et al., 1996; Gijsman H. et al., 1997; Goldstein J. et al., 1998; Teall J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Ahrens S.P. et al., 1999; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000; Kolodny A. et al., 2004).

Результаты мета-анализа семи РКИ III фазы с участием в общей сложности 4814 пациентов, получавших лечение по поводу по меньшей мере одной атаки мигрени, свидетельствуют, что ризатриптан 10 мг достоверно ($p < 0,001$) более эффективен по сравнению с плацебо в отношении облегчения боли в течение 2 ч. после приема (18 и 37% соответственно), сохранения безболевого статуса в течение 24 ч. (7 и 25% соответственно), уменьшения выраженности тошноты, фото- и фонофобии, а также функциональной нетрудоспособности (Ferrari M.D. et al., 2001). Эти данные подтверждены в крупном открытом неконтролируемом исследовании Н. Göbel и соавторов (2001).

В сравнительных РКИ ризатриптан 10 мг оказался по меньшей мере столь же эффективным или превосходил по эффективности суматриптан

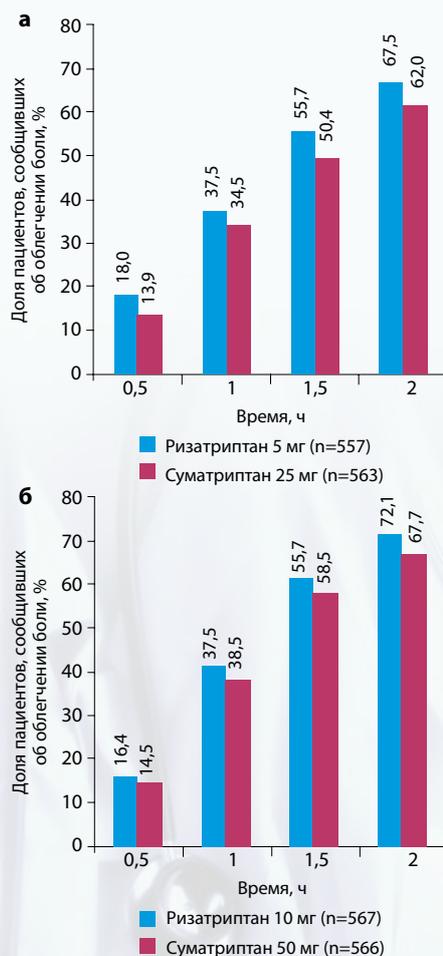


Рисунок 1. Доля пациентов, сообщивших об облегчении боли в течение 2 ч. после применения ризатриптана 5/10 мг или суматриптана 25/50 мг (Goldstein J. et al., 1998)

50 или 100 мг, золмитриптан 2,5 мг, наратриптан 2,5 мг и эрготамин/кофеин 2/200 мг по ряду параметров, включая облегчение/устранение головной боли и функциональное улучшение в течение 2 ч. после лечения, время до облегчения головной боли (рис. 1) (Visser W.H. et al., 1996; Goldstein J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000; Christie S. et al., 2003; Kolodny A. et al., 2004). Частота рецидива головной боли в целом была схожей среди пациентов, принимавших ризатриптан и препараты сравнения.

Взрослые с мигренью с/без ауры с продолжительностью заболевания по меньшей мере 6 мес. рандомизированы для лечения двух последовательных атак мигрени умеренной/выраженной интенсивности с промежутком по меньшей мере в 5 дней. Лечение включало: а) ризатриптан 5 мг с последующим приемом суматриптана 25 мг или наоборот; б) ризатриптан 10 мг с последующим приемом суматриптана 50 мг или наоборот, или плацебо с последующим приемом плацебо (данные не отображены). Подтверждена достоверно большая вероятность облегчения боли в течение 2 ч. после лечения у пациентов, применявших

ризатриптан, по сравнению с суматриптаном ($p < 0,05$).

Анализ данных нескольких вышеупомянутых сравнительных исследований (Goldstein J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000; Kolodny A. et al., 2004) подтвердил достоверно более высокую эффективность ризатриптана 10 мг по сравнению с суматриптаном 25; 50 или 100 мг, наратриптаном 2,5 мг и золмитриптаном 2,5 мг в отношении отсутствия боли, тошноты и способности к нормальному функционированию в течение 2 ч. после лечения, а также достижения 24-часового устойчивого безболевого периода (табл. 1) (Adelman J.U. et al., 2001; Lipton R.B. et al., 2001; Bussone G. et al., 2002).

Результаты открытых исследований также показали преимущества ризатриптана 10 мг в сравнении с суматриптаном 50 мг, алмотриптаном 12,5 мг и золмитриптаном 5 мг, а именно лучшее облегчение боли и/или ее купирование в течение 2 ч. после лечения (сравнение с суматриптаном и золмитриптаном), более быстрое облегчение боли и достижение безболевого статуса (сравнение с суматриптаном) и снижение доз применяемых триптанов,

необходимых для купирования мигрени (сравнение с алмотриптаном) (Mathew N.T. et al., 2000; Loder E. et al., 2001; Pascual J. et al., 2001; Leira R. et al., 2003). В небольшом одиарном слепом одноцентровом исследовании с участием пациентов со множественными атаками мигрени (сравнивали ризатриптан 10 мг, суматриптан 100 мг, алмотриптан 12,5 мг, золмитриптан 2,5 мг и элетриптан 40 мг) продемонстрированы в целом однородные результаты, но более высокая эффективность ризатриптана в отношении купирования боли в течение 2 ч. (по сравнению с суматриптаном и алмотриптаном) и устойчивого безболевого периода в ответ на терапию (сравнение с суматриптаном) (Vollono C. et al., 2005).

У пациентов, применявших ризатриптан 10 мг в форме таблеток или капсул, отмечен лучший терапевтический результат по сравнению с их предыдущим опытом лечения мигрени (преимущественно триптаны, опиоидные анальгетики, барбитураты, НПВП) в отношении времени наступления облегчения боли (18/23 и 16% пациентов, применявших ризатриптан в форме таблеток/капсул и препарат сравнения соответственно, сообщили об

Таблица 1. Эффективность ризатриптана 10 мг в лечении острой мигрени в ретроспективном анализе данных сравнительных исследований

Препараты сравнения и дозы	Доля пациентов, у которых лечение было эффективно, %				
	отсутствие боли в течение 2 ч. после лечения (Adelman J.U. et al., 2001)	отсутствие симптомов в течение 2 ч. после лечения (Adelman J.U. et al., 2001)	24-часовой устойчивый безболевого период (Adelman J.U. et al., 2001)	нормальное функционирование в течение 2 ч. после лечения (Bussone G. et al., 2002)	отсутствие тошноты в течение 2 ч. после лечения (Lipton R.B. et al., 2001)
Ризатриптан 10 мг/суматриптан 25 мг	38/27*	33/24*	27/20*	48/36*	68/59**
Ризатриптан 10 мг/суматриптан 50 мг	40/35**	33/28*	30/26**	47/42**	68/57**
Ризатриптан 10 мг/суматриптан 100 мг	40/33**	31/22*	27/23***	39/32**	66/58**
Ризатриптан 10 мг/нاراتриптан 2,5 мг	45/21*	30/11*	29/17*	39/22*	59/45**
Ризатриптан 10 мг/золмитриптан 2,5 мг	43/36**	31/24**	32/24**	45/36**	65/61***

* $p \leq 0,005$; ** $p \leq 0,05$; *** $p > 0,05$ (недостовверная разница с препаратом сравнения).

облегчении боли в течение 30 мин. после приема), облегчения боли в течение 2 ч. (66/67 и 37% соответственно), достижения безболевого статуса (31% для обеих форм выпуска ризатриптана и 12% соответственно), отсутствия связанных с мигренью симптомов (52/54 и 35% соответственно), восстановления нормальной жизнедеятельности (50/51 и 31% соответственно) (Jamieson D. et al., 2003).

Результаты схожего открытого исследования среди пациентов с двумя атаками мигрени и функциональной недееспособностью в начале приступа подтвердили большее количество пациентов, сообщивших о возможности возвращения к нормальному функционированию через 2 ч. после приема ризатриптана 10 мг в форме капсул, чем после приема предшествующей обычной нетриптановой терапии (НПВП, анальгетики или ПС, применяемые отдельно или в комбинации) (48 и 19% соответственно; $p < 0,001$). После коррекции установлено, что ризатриптан в 2 раза чаще способствовал возвращению пациентов к нормальной жизнедеятельности, что достигалось значительно быстрее по сравнению с обычной нетриптановой терапией (отношение риска (hazard ratio) 2,08; 95% доверительный интервал 1,92–2,25; $p < 0,001$) (Pascual J. et al., 2005).

Результаты долгосрочных (6–12 мес.) исследований по применению ризатриптана в форме таблеток или капсул при нескольких атаках острой мигрени показали, что ризатриптан 10 мг превосходил таковой в дозе 5 мг или стандартную терапию в отношении облегчения боли и достижения безболевого статуса через 2 ч. после приема (рис. 2). Облегчение головной боли последовательно достигалось в течение всего периода исследований при отсутствии каких-либо доказательств развития толерантности к ризатриптану после применения в течение 1 года (Block G.A. et al., 1998; Cady R. et al., 2001).

Также отмечено улучшение качества жизни пациентов в результате лечения ризатриптаном, соглас-

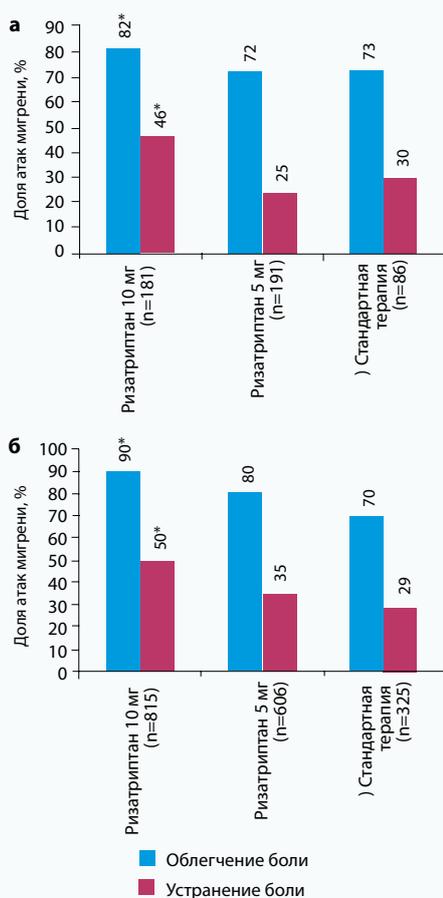


Рисунок 2. Доля атак мигрени, при которых достигнуто облегчение/устранение боли в течение 2 ч. после лечения

а) результаты открытого РКИ продолжительностью 6 мес. с участием пациентов с по меньшей мере одной атакой мигрени умеренной/выраженной интенсивности, применявших ризатриптан 5/10 мг в форме капсул или стандартную терапию (в основном суматриптан) (Cady R. et al., 2001); б) результаты РКИ продолжительностью 12 мес. с участием пациентов с по меньшей мере одной атакой мигрени, применявших ризатриптан 5/10 мг в форме таблеток или стандартную терапию (в основном НПВП) (Block G.A. et al., 1998).

* $p < 0,05$ по сравнению с ризатриптаном 5 мг и стандартной терапией.

но опроснику Migraine Quality of Life Questionnaire (Santanello N.C. et al., 1995). В РКИ применение ризатриптана 10 мг связывали с достоверно лучшим, по сравнению с плацебо, качеством жизни пациентов с мигренью ($p = 0,005$) (Santanello N.C. et al., 1995) и улучшением качества

жизни в течение 24 ч. относительно исходного уровня, схожее с достигнутым при приеме суматриптана 25; 50 и 100 мг, золмитриптана 2,5 мг и наратриптана 2,5 мг (Goldstein J. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000). В исследовании N.C. Santanello и соавторов (1997) в этом отношении ризатриптан 10 мг превосходил таковой в дозе 5 мг ($p \leq 0,001$).

Кроме того, продемонстрирована эффективность препарата в отдельных группах пациентов. Так, в ретроспективном анализе данных двух РКИ с участием подгруппы женщин с менструальной мигренью ризатриптан 5/10 мг был значительно более эффективен, чем плацебо в облегчении боли и достижении безболевого состояния в течение 2 ч. после приема ($p < 0,05$ для обеих конечных точек) (Silberstein S.D. et al., 2000). Результаты этого и еще одного ретроспективного анализа данных долгосрочного (до 6 мес.) исследования свидетельствуют о схожей эффективности ризатриптана у пациенток с менструальной и немменструальной мигренью (Silberstein S.D. et al., 2002). Ризатриптан 5 мг в форме таблеток или капсул был более эффективен в достижении 2-часового облегчения боли и безболевого статуса по сравнению со стандартной терапией (преимущественно ибупрофен, суматриптан, золмитриптан и комбинация ацетилсалициловая кислота/парацетамол/кофеин) у подростков в возрасте 12–17 лет с мигренью, на основании объединенных данных двух долгосрочных открытых исследований (Visser W.H. et al., 2004). В двух РКИ одной атаки мигрени у подростков эффективность ризатриптана 5 мг в форме таблеток недостоверно отличалась от плацебо в отношении облегчения боли или ее устранения в течение 2 ч. после приема, однако в обоих исследованиях отмечен высокий ответ на плацебо (к примеру, облегчение боли в течение 2 ч. после приема ризатриптана и плацебо в одном из них составило 66 и 56%, в другом – 68 и 69% соответственно) (Winner P. et al., 2002; Visser W.H. et al., 2004).

В большинстве клинических исследований ризатриптан применяли при мигрени умеренной/значительной степени тяжести, однако он оказался эффективен и при слабой боли на ранней стадии приступа мигрени (Mathew N.T. et al., 2004).

Мета-анализ 53 исследований показал, что ризатриптан 10 мг обладает большим потенциалом к ослаблению головной боли в течение 2 ч. после приема и достижению безболевого состояния в лечении трех приступов мигрени, чем другие исследуемые триптаны (суматриптан 25–100 мг, наратриптан 2,5 мг, элетриптан 20–80 мг и алмотриптан 12,5 мг). Сделан вывод, что ризатриптан 10 мг – один из трех триптанов (наряду с элетриптаном 80 мг и алмотриптаном 12,5 мг) с наибольшей вероятностью успешного лечения, в частности в ситуациях, предполагающих быстрое последовательное облегчение головной боли (Ferrari M.D. et al., 2002).

Переносимость

В вышеуказанных РКИ в целом отмечена хорошая переносимость ризатриптана. Развитие побочных эффектов при его приеме связывают с применяемой дозой (Visser W.H. et al., 1996; Ferrari M.D. et al., 2001). В отчете данных семи РКИ о неблагоприятных событиях при приеме ризатриптана при остром приступе мигрени у пациентов, получавших плацебо (n=1260), ризатриптан 5/10 мг (n=1486 и 2068 соответственно), с частотой $\geq 5\%$ указаны следующие побочные эффекты: головокружение (4 и 6/9% соответственно), сонливость (4 и 5/8% соответственно), тошнота (4 и 5/6% соответственно) и астения/утомляемость (2 и 3/5% соответственно) (Ferrari M.D. et al., 2001). Аналогично наиболее распространенными побочными эффектами в сравнительных РКИ у пациентов, применявших ризатриптан 5/10 мг в форме таблеток/капсул, были: головокружение (5–11%), сонливость (4–10%), астения/утомляемость (2–8%), сухость во рту (2–7%), тошнота (2–6%) и боль в груди (1–4%). Эти события имели преимуществен-

но временный характер и легкую/умеренную степень интенсивности (Visser W.H. et al., 1996; Goldstein J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000; Christie S. et al., 2003; Kolodny A. et al., 2004). В сравнительных исследованиях общая частота побочных эффектов, связанных с приемом препарата, у пациентов, получавших ризатриптан 5/10 мг в форме таблеток/капсул, составила 23–37%, суматриптан 25; 50 или 100 мг – 28–41%, золмитриптан 2,5 мг – 28%, наратриптан 2,5 мг – 19% и эрготамин/кофеин 2/200 мг – 23% (Bianchi G. et al., 1989; Goldstein J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Christie S. et al., 2003; Kolodny A. et al., 2004). В одном исследовании сообщали о достоверно более низкой частоте нежелательных явлений у пациентов, получавших ризатриптан 5/10 мг, по сравнению с суматриптаном 100 мг (27/33 и 41% соответственно; $p < 0,05$) (Tfelt-Hansen P. et al., 1998). Ризатриптан 5 мг в форме таблеток/капсул также хорошо переносился подростками (Winner P. et al., 2002; Visser W.H. et al., 2004). В большинстве исследований сообщения о серьезных неблагоприятных событиях, связанных с приемом препарата, отсутствовали, прекратили его прием ввиду побочных эффектов очень малое количество пациентов.

В большом открытом несравнительном исследовании с участием 33 147 пациентов, получавших ризатриптан 10 мг в лечении до трех приступов мигрени, отмечена хорошая переносимость препарата при повторном применении с очень малым количеством побочных эффектов (Göbel H. et al., 2001). В этом исследовании у 0,9% пациентов отмечено ≥ 1 побочного эффекта, наиболее частыми из которых были головокружение (0,2%) и слабость/усталость (0,2%). В общей сложности 157 пациентов прекратили лечение вследствие нежелательных эффектов препарата, что составило 6,3% всех пациентов, прекративших лечение ризатриптаном по какой-либо причине, и 0,5% пациентов, включенных в указанное исследова-

ние. Менее 4,5% участников, принимавших ризатриптан 5/10 мг, прекратили его прием из-за неблагоприятных эффектов в долгосрочных исследованиях купирования нескольких приступов мигрени (Block G.A. et al., 1998; Cady R. et al., 2001).

В сравнительных РКИ прием ризатриптана 10 мг связывали с более высокой удовлетворенностью пациентов лечением по сравнению с суматриптаном 50 мг (в среднем удовлетворение по шкале от 1 «полностью удовлетворен, не может быть лучше» до 7 «полностью неудовлетворен, хуже невозможно» составило 3,28 и 3,56 в течение 2 ч. и 3,06 и 3,39 в течение 4 ч. соответственно; $p < 0,05$ для обоих сравнений), золмитриптаном 2,5 мг (3,38 и 3,67 в течение 2 ч. соответственно; $p = 0,038$), наратриптаном 2,5 мг (3,55 и 4,21 в течение 2 ч. соответственно; $p = 0,001$) и эрготамином/кофеином 2/200 мг (43,8 и 21,6% пациентов полностью или весьма удовлетворены в течение 2 ч. соответственно; $p \leq 0,001$) (Goldstein J. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000; Christie S. et al., 2003).

В открытом перекрестном РКИ J. Pascual и соавторов (2001) значительно большее количество пациентов предпочли ризатриптан 10 мг в форме капсул суматриптану 50 мг в форме таблеток (64,3 и 35,7% соответственно; $p \leq 0,001$), преимущественно ввиду более быстрого облегчения головной боли, простоты применения и меньшего количества побочных эффектов (46,9; 8,2 и 6,1% соответственно). Схожие результаты отмечены в другом исследовании аналогичного дизайна, где 57% пациентов выразили предпочтение ризатриптану 10 мг в форме капсул по сравнению с 43%, выбравшими суматриптан 50 мг в форме таблеток ($p = 0,009$) (Loder E. et al., 2001). Среди пациентов, высказавших такое предпочтение, наиболее важными причинами были более быстрое облегчение боли, возможность принимать лекарство независимо от местонахождения, а также более быстрый возврат к нормальной жизнедеятельности (51; 8% [только

для ризатриптана в форме капсул] и 7% пациентов соответственно). Возможно, в этих двух исследованиях на выбор больных повлияла простота применения ризатриптана в форме капсул. Тем не менее, относительно небольшое количество участников сообщили об этой причине своего предпочтения, а результаты отдельного ретроспективного неслепого исследования (n=367) показали сопоставимое количество пациентов, отдавших предпочтение ризотриптану 10 мг в форме капсул (n=188) и таблеток (n=179), что свидетельствует о том, что форма выпуска не является ключевым фактором выбора (Adelman J.U. et al., 2000). Большая часть из 319 пациентов предпочли таблетки ризатриптана 10 мг, чем эрготамина/кофеина 1/100 мг в перекрестном РКИ (69,9 и 30,1% соответственно; $p \leq 0,001$), в основном сославшись на более быстрое облегчение головной боли в качестве наиболее важной причины предпочтения (Christie S. et al., 2003). Аналогично среди пациентов, сообщивших о предпочтении лечению в проспективном открытом исследовании двух атак мигрени, большее количество предпочли ризатриптан 10 мг в форме капсул, чем обычную [нетриптановую] терапию (НПВП, анальгетики, ПС, применяемые по отдельности или в комбинации) (78,8 и 21,2% соответственно; $p < 0,001$). В целом наиболее распространенными причинами предпочтения были более быстрое облегчение головной боли и возвращение к нормальному функционированию (Pascual J. et al., 2005).

Улучшение качества жизни при лечении ризатриптаном, как отмечено выше (Santanello N.C. et al., 1997; Goldstein J. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000), сочеталось с высокой эффективностью и хорошей переносимостью препарата.

Общие принципы ведения пациентов с мигренью. Место ризатриптана

Цели лечения пациентов с мигренью – быстрое и последовательное купирование приступа без

возможности рецидива, восстановление способности к нормальному функционированию, сведение к минимуму применения препаратов, облегчающих симптомы, оптимизация самообслуживания, экономическая эффективность и отсутствие/минимальное количество побочных эффектов (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000).

В руководстве Британской ассоциации по изучению головной боли рекомендован поэтапный подход в лечении мигрени, начиная с наиболее безопасных и дешевых препаратов с установленной эффективностью (British Association for the Study of Headache, 2004). Предложены следующие терапевтические шаги в порядке возрастания: простой пероральный анальгетик (например, ацетилсалициловая кислота) с/без противорвотного средства → парентеральный анальгетик (например, диклофенак) с/без противорвотного средства → СПЛМ (например, триптан). Лечение следует начинать с 1-го этапа, при неэффективности переходить к следующему. Американская академия семейных врачей (American Academy of Family Physicians) и Американский колледж врачей – Американское общество внутренней медицины (American College of Physicians – American Society of Internal Medicine) также рекомендуют пошаговый подход к лечению (Snow V. et al., 2002).

В то же время Консорциум США по головной боли (United States Headache Consortium) 2000 г. рекомендует стратифицированный подход согласно тяжести мигренозной атаки (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000). СПЛМ (например, триптаны) рекомендованы для начального лечения при острой умеренной/тяжелой мигрени в случае отсутствия противопоказаний к их применению. Триптаны также считают подходящим решением у пациентов с головной болью легкой/умеренной степени тяжести, которые плохо реагируют на НПВП или их комбинации, такие как ацетилсалициловая кислота/кофеин (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000).

Относительные преимущества ступенчатого и стратифицированного подходов, а также место триптанов в начальной терапии мигрени остаются предметом для дискуссий. Тем не менее, существуют доказательства, что стратифицированный подход обеспечивает более эффективное облегчение головной боли у пациентов с умеренной/тяжелой мигренью и связанной с ней неспособностью, чем ступенчатая стратегия, используемая непосредственно в течение или между приступами (Lipton R.B. et al., 2000).

Триптаны вряд ли могут спровоцировать значительную коронарную вазоконстрикцию у пациентов с относительно здоровыми артериями, однако последствия их применения менее прогнозируемы у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС), поэтому последним, а также пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, при наличии в анамнезе коронарного вазоспазма и пациентам с высоким риском бессимптомной ИБС эта группа препаратов противопоказана (Martin V.T., Goldstein J.A., 2005). Опасения по поводу кардиоваскулярной безопасности триптанов инициировали оценку триптанассоциированного сердечно-сосудистого риска Американским обществом головной боли (American Headache Society), в результате чего сделан вывод, что эту группу препаратов можно с уверенностью назначать пациентам с низким риском ИБС (Dodick D. et al., 2004).

Пациенты сообщают о большей удовлетворенности терапией триптанами по сравнению с анальгетиками, НПВП или ПС (Ceballos Hernansanz M.A. et al., 2003). В Руководстве Британской ассоциации по изучению головной боли указано, что среди триптанов именно ризатриптан 10 мг является наиболее подходящим выбором у пациентов, нуждающихся в более мощном, нежели суматриптан, лечении (хотя из-за вышеописанного фармакологического взаимодействия пациентам, принимающим пропранолол, следует принимать ризатриптан 5 мг) (British Association for the Study

Таблица 2. Преимущества ризатриптана в лечении мигрени

Ключевые фармакологические характеристики	Предпочтения пациентов	Переносимость	Эффективность	Потенциальные экономические преимущества
Быстрая и полная ($\approx 90\%$) абсорбция из желудочно-кишечного тракта	Высокая доля пациентов, удовлетворенных результатами терапии, по сравнению с применением других СПЛМ	В целом препарат хорошо переносится	Эффективность препарата доказана в РКИ	Снижение потребности в медицинской помощи по сравнению с предшествовавшей терапией
Более быстрое достижение t_{max} в плазме крови (1–1,5 ч.) по сравнению с другими триптанами	Быстрое облегчение боли, простота применения, хорошая переносимость	Общая частота побочных эффектов схожа с таковой других триптанов	Сопоставимая или превосходящая эффективность по сравнению с суматриптаном 50/100 мг, золмитриптаном 2,5/5,0 мг, наратриптаном 2,5 мг, алмотриптаном 12,5 мг, эрготамином/кофеином 2/200 мг	Сокращение производственных затрат по сравнению с обычной терапией
Отсутствие зависимости фармакокинетики от времени появления приступа мигрени		Наиболее частые побочные эффекты – головокружение, сонливость, астения/утомляемость, сухость во рту, тошнота, боль в груди – преимущественно слабой/умеренной интенсивности и имеют преходящий характер	Более быстрое облегчение боли, чем при применении других СПЛМ	Выгодный коэффициент эффективности затрат по сравнению с другими триптанами, в том числе суматриптаном
Повышение концентрации в плазме крови у пациентов, принимающих пропранолол		Преимущества в отношении связанного с мигренью качества жизни сопоставимы с таковыми других триптанов	Последовательная эффективность при применении в течение 6–12 мес.	
			Более последовательная индивидуальная эффективность, чем у других триптанов	
			Один из трех триптанов, наиболее приближенных к гипотетически «идеальному»	
			Эффективен при менструальной мигрени	
			Эффективен при слабой боли на раннем этапе приступа мигрени	
			Существуют некоторые свидетельства эффективности применения у подростков	

of Headache, 2004). В свою очередь, Консорциум США по головной боли не дает никаких рекомендаций относительно выбора того или иного триптана (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000).

И врачи, и пациенты считают наиболее важным критерием в терапии мигрени быстрое начало купирования боли (Lipton R.B. et al., 2002). Опрос американских врачей первичной медицинской помощи показал, что быстрое купирование боли и сохранение устойчивого безболевого статуса рассматриваются ими как наиболее важные атрибуты эффективности лечения триптанами (Cutrer F.M. et al., 2004).

С целью помочь врачам в выборе триптана для наилучшего покрытия потребностей пациентов разработан специальный проект TRIPSTAR, в рамках которого объединили данные, полученные из сообщений пациентов и врачей об их предпочтениях в лечении, и результаты мета-анализа РКИ по ризатриптану. После оценки данных с использованием многофакторной модели TOPSIS (Technique for Order Preference by Similarity to the Ideal Solution) сделан вывод, что ризатриптан (наряду с алмотриптаном и элетриптаном) наиболее приближен к гипотетически «идеальному» триптану (Lipton R.B. et al., 2005).

Потенциальные экономические выгоды от терапии ризатриптаном также могут быть приняты во внимание при выборе лечения. Результаты

открытого исследования на рабочем месте (n=259) показали, что лечение препаратом в течение 3 мес. привело к значительному сокращению обращения за медицинскими услугами, пропусков работы и потери производительности, а также улучшению качества жизни по сравнению с тремя месяцами до начала терапии (Láinez M.J. et al., 2005). W.C. Gerth и соавторами (2004) также выявлено, что производственные затраты работодателей США можно значительно сократить, применяя ризатриптан вместо существующих методов лечения при мигрени у служащих. Еще один анализ, проведенный в США, показал более высокую экономическую эффективность ризатриптана в лечении острой мигрени, чем суматриптана и эрготамина/кофеина (Zhang L., Nay J.W., 2005). В мета-анализе РКИ, в которых применяли одну дозу триптанов, ризатриптан 10 мг имел наиболее выгодный коэффициент эффективности затрат по сравнению с другими триптанами (алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, золмитриптан, суматриптан) при сравнении результатов с учетом стоимости препарата в США, Великобритании, Канаде, Германии, Италии и Нидерландах, хотя уровни статистической значимости варьировались между странами (Belsey J.D., 2004).

Заключение

В соответствии с действующими руководящими принципами,

пропагандирующими ступенчатый или стратифицированный подходы, триптаны рекомендованы в лечении острой мигрени, плохо реагирующей на менее эффективную терапию. Из доступных сегодня представителей этой группы ризатриптан имеет ряд преимуществ (табл. 2). Препарат характеризуется быстрым достижением t_{max} в плазме крови по сравнению с другими триптанами и способствует быстрому облегчению боли. На начальном этапе лечения мигрени это позволяет быстро облегчить слабую боль перед тем, как она станет умеренной/выраженной. В сравнительных РКИ показано, что при острой мигрени ризатриптан по меньшей мере столь же эффективен или превышает по эффективности другие СПЛМ. Препарат эффективен в течение длительного периода (до 12 мес.) в лечении нескольких приступов мигрени с вероятной большей последовательной эффективностью в купировании нескольких атак, чем у других триптанов. Как правило, при хорошей переносимости ризатриптан демонстрирует преимущества в отношении качества жизни, что обуславливает высокую степень удовлетворенности пациентов лечением. Быстрое облегчение боли, простота применения и хорошая переносимость – наиболее важные причины предпочтения препарата пациентами. ■

Список литературы

1. Adelman J.U., Lipton R.B., Ferrari M.D. et al. (2001) Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology*; 57: 1377–1383.
2. Adelman J.U., Mannix L.K., Von Seggern R.L. (2000) Rizatriptan tablet vs wafer: patient preference. *Headache*; 40: 371–372.
3. Ahrens S.P., Farmer M.V., Williams D.L. et al. (1999) Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. *Cephalalgia*; 19: 525–530.
4. Belsey J.D. (2004) Cost effectiveness of oral triptan therapy: a trans-national comparison based on a meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.*; 20: 659–669.
5. British Association for the Study of Headache (2004) Guidelines for all doctors in the diagnosis and management of migraine and tension-type headache, 2nd ed. (<http://www.bash.org.uk/>).
6. Berg J., Stovner L.J. (2005) Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur. J. Neurol.*; 12 Suppl. 1: 59–62.
7. Bianchi G., Passoni A., Griffini P.L. (1989) Effects of a new calcium antagonist, Rec 15/2375, on cardiac contractility of conscious rabbits. *Pharmacol. Res.*; 21: 193–200.
8. Block G.A., Goldstein J., Polis A. et al. (1998) Efficacy and safety of rizatriptan vs standard care during long-term treatment for migraine. Rizatriptan Multicenter Study Groups. *Headache*; 38: 764–771.
9. Bomhof M., Paz J., Legg N. et al. (1999) Comparison of rizatriptan 10 mg vs naratriptan 2,5 mg in migraine. *Eur. Neurol.*; 42: 173–179.
10. Bussone G., D'Amico D., McCarroll K.A. et al. (2002) Restoring migraine sufferers' ability to function normally: a comparison of rizatriptan and other triptans in randomized trials. *Eur. Neurol.*; 48: 172–177.

11. Cady R., Crawford G., Ahrens S. et al. (2001) Long-term efficacy and tolerability of rizatriptan wafers in migraine. *Med. Gen. Med.*; 3 (4) (<http://www.medscape.com/viewarticle/408137>).
12. Ceballos Hernansanz M.A., Sanchez Roy R., Cano Orgaz A. et al. (2003) Migraine treatment patterns and patient satisfaction with prior therapy: a substudy of a multicenter trial of rizatriptan effectiveness. *Clin. Ther.*; 25 (7): 2053–2069.
13. Cheng H., Polvino W.J., Sciberras D. et al. (1996) Pharmacokinetics and food interaction of MK-462 in healthy males. *Bio-pharm. Drug Dispos.*; 17: 17–24.
14. Christie S., Gobel H., Mateos V. et al. (2003) Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg vs ergotamine/caffeine in migraine. *Eur. Neurol.*; 49: 20–29.
15. Cutler N.R., Jhee S.S., Majumdar A.K. et al. (1999) Pharmacokinetics of rizatriptan tablets during and between migraine attacks. *Headache*; 39: 264–269.
16. Cutrer F.M., Goadsby P.J., Ferrari M.D. et al. (2004) Priorities for triptan treatment attributes and the implications for selecting an oral triptan for acute migraine: a study of US primary care physicians (the TRIPSTAR Project). *Clin. Ther.*; 26: 1533–1545.
17. Dodick D., Lipton R.B., Martin V. et al. (2004) Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*; 44: 414–425.
18. Ferrari M.D., Goadsby P.J., Roon K.I. et al. (2002) Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*; 22: 633–658.
19. Ferrari M.D., Loder E., McCarroll K.A. et al. (2001) Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia*; 21: 129–136.
20. Gerth W.C., Sarma S., Hu X.H. et al. (2004) Productivity cost benefit to employers of treating migraine with rizatriptan: a specific worksite analysis and model. *J. Occup. Environ. Med.*; 46: 48–54.
21. Gijsman H., Kramer M.S., Sargent J. et al. (1997) Double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*; 17: 647–651.
22. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. (2002) Migraine – current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.*; 346: 257–270.
23. Göbel H., Heinze A., Heinze-Kuhn K. et al. (2001) Efficacy and tolerability of rizatriptan 10 mg in migraine: experience with 70 527 patient episodes. *Headache*; 41: 264–270.
24. Goldberg M.R., Lee Y., Vyas K.P. et al. (2000) Rizatriptan, a novel 5-HT_{1B/1D} agonist for migraine: single- and multiple-dose tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.*; 40: 74–83.
25. Goldberg M.R., Sciberras D., De Smet M. et al. (2001) Influence of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT_{1B/1D} agonist: differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*; 52: 69–76.
26. Goldstein J., Ryan R., Jiang K. et al. (1998) Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg vs sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. *Rizatriptan Protocol 046 Study Group. Headache*; 38: 737–747.
27. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia*; 24 (Suppl. 1): 9–160.
28. Hu X.H., Markson L.E., Lipton R.B. et al. (1999) Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch. Intern. Med.*; 159: 813–818.
29. Jamieson D., Cutrer F.M., Goldstein J. et al. (2003) Real-world experiences in migraine therapy with rizatriptan. *Headache*; 43: 223–302.
30. Kolodny A., Polis A., Battisti W.P. et al. (2004) Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia*; 24: 540–546.
31. Láinez M.J., Lopez A., Pascual A.M. (2005) Effects on productivity and quality of life of rizatriptan for acute migraine: a workplace study. *Headache*; 45: 883–890.
32. Lee Y., Conroy J.A., Stepanavage M.E. et al. (1999) Pharmacokinetics and tolerability of oral rizatriptan in healthy male and female volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*; 47: 373–378.
33. Leira R., Dualde E., del Barrio H. et al. (2003) Almotriptan vs rizatriptan in patients with migraine in Spain. *Headache*; 43: 734–741.
34. Lipton R.B., Bigal M.E. (2005) Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*; 45 Suppl. 1: S3–S13.
35. Lipton R.B., Bigal M.E., Kolodner K. et al. (2003) The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia*; 23: 429–440.
36. Lipton R.B., Cutrer F.M., Goadsby P.J. et al. (2005) How treatment priorities influence triptan preferences in clinical practice: perspectives of migraine sufferers, neurologists, and primary care physicians. *Curr. Med. Res. Opin.*; 21: 413–424.
37. Lipton R.B., Hamelsky S.W., Dayno J.M. (2002) What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache*; 42 (Suppl. 1): 3–9.
38. Lipton R.B., Pascual J., Goadsby P.J. et al. (2001) Effect of rizatriptan and other triptans on the nausea symptom of migraine: a post hoc analysis. *Headache*; 41: 754–763.
39. Lipton R.B., Stewart W.F. (1999) Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*; 39 (Suppl. 2): S20–S26.
40. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S. et al. (2001) Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*; 41 (7): 646–657.
41. Lipton R.B., Stewart W.F., Stone A.M. et al. (2000) Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA*; 284: 2599–2605.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства РИЗОПТАН

Торговое название: Ризоптан.

Международное непатентованное название: Ризатриптан.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав:

1 таблетка содержит ризатриптана бензоата 14,53 мг в пересчете на ризатриптан 10 мг.

Фармакокинетика

После перорального применения ризатриптан быстро и полностью абсорбируется. Средние пиковые концентрации в плазме (C_{max}) достигаются приблизительно через 1–1,5 часа (T_{max}). Пероральный прием таблеток ризатриптана во время богатого жиром завтрака не влиял на степень абсорбции ризатриптана, но абсорбция ризатриптана была задержана примерно на один час.

Фармакодинамика

Ризатриптан селективно связывается с высокоафинными рецепторами человека 5-НТ_{1B} и 5-НТ_{1D}. Терапевтическая активность ризатриптана при лечении мигренозной головной боли может быть объяснена его агонистическим влиянием на рецепторы 5-НТ_{1B} и 5-НТ_{1D} экстрацеребральных интракраниальных кровеносных сосудов, которые, как считается, расширяются во время приступов, и тройничных сенсорных нервов, иннервирующих их. Активация рецепторов 5-НТ_{1B} и 5-НТ_{1D} может привести к сужению интракраниальных кровеносных сосудов, которые вызывают боль, и ингибированию высвобождения нейрорепептида, что приводит к снижению воспаления чувствительных тканей и уменьшению передачи центрального тригеминального болевого сигнала.

Показания к применению: неотложная терапия фазы головной боли при приступах мигрени с аурой или без.

Способ применения и дозы: не применять препарат Ризоптан с профилактической целью. Таблетки следует глотать целиком, запивая жидкостью. Рекомендованная доза – 10 мг. *Повторный прием:* следующую дозу можно принять не раньше, чем через 2 часа; в течение 24-часового периода можно принять не более двух доз. *При повторной головной боли в течение следующих 24 часов:* если после облегчения первичного приступа головная боль возвращается, можно принять еще одну дозу. Необходимо соблюдать вышеуказанные нормы дозирования. *При отсутствии эффекта:* эффективность повторной дозы для лечения того же приступа, когда первая доза не имела эффекта, не прове-

рялась во время исследований ризатриптана. Таким образом, если после приема первой дозы у пациента не возникло терапевтического эффекта, нельзя принимать вторую дозу для лечения того же приступа.

Исследования ризатриптана показали, что даже если отсутствует терапевтический эффект во время одного приступа, остается вероятность возникновения терапевтического эффекта при следующих приступах.

Некоторым пациентам следует назначать препарат Ризоптан в меньшей дозе (5 мг), особенно таким группам пациентов: пациенты, принимающие пропранолол. Принимать ризатриптан следует не ранее чем через 2 часа после приема пропранолола; пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью; пациенты с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. *Пациенты старше 65 лет:* эффективность и безопасность не были систематически изучены. *Дети (в возрасте до 18 лет):* эффективность и безопасность не были установлены.

Побочные действия: наиболее распространенными побочными эффектами являются головокружение, сонливость и слабость/утомляемость.

Противопоказания: гиперчувствительность к ризатриптану или любому вспомогательному веществу; одновременное применение с ингибиторами МАО или применение в течение двух недель с момента прекращения лечения ингибиторами МАО; тяжелая печеночная или тяжелая почечная недостаточность; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; умеренная или тяжелая артериальная гипертензия, а также нелеченная легкая артериальная гипертензия; стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе или зафиксированная бессимптомная ишемия, симптомы ишемической болезни сердца или стенокардии Принцметала; заболевание периферических кровеносных сосудов; одновременное применение ризатриптана и эрготамина, производных алкалоидов спорыньи (включая метисергид) или других агонистов рецептора 5-НТ_{1B/1D}; пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью лактозы, врожденной недостаточностью Lapp-лактазы или нарушением всасывания глюкозы/галактозы; детский и подростковый возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия: одновременное применение ризатриптана и эрготамина, производных алкалоидов спорыньи (в том числе

метисергида) или других агонистов рецепторов 5-НТ_{1B/1D} (например, суматриптана, золмитриптана, наратриптана) повышает риск вазоконстрикции коронарной артерии и гипертензивного действия. Такая комбинация противопоказана. *Ингибиторы моноаминоксидазы:* из-за риска возникновения вазоконстрикции коронарной артерии и гипертензии назначение препарата Ризоптан пациентам, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы, противопоказано. *Бета-блокаторы:* пациентам, принимающим пропранолол, надо применять препарат Ризоптан в дозе 5 мг. Надолол и метапролол не изменяют концентрации ризатриптана в плазме.

Особые указания: *применение в период беременности и лактации:* так как исследования репродуктивной функции и внутриутробного развития животных не всегда прогнозируют реакцию организма человека, РИЗОПТАН во время беременности следует назначать только в случаях крайней необходимости. *Лактация:* женщинам в период лактации следует назначать ризатриптан с осторожностью. Влияние на младенца можно минимизировать, если избежать кормления грудью в течение 24 часов после приема препарата. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:* во время приступов мигрени и после приема препарата Ризоптан пациентам следует оценивать свою способность выполнять сложные задачи.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель/Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Фарма Старт», Украина, г. Киев, бул. И. Лепсе, 8.

Адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан:
ТОО «Ацино Каз»

Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалина, 136А.
Телефон: +7 (727) 291-61-51
Факс: +7 (727) 291-61-51
Контактное лицо: Цой Л.С.
E-mail: lyubov.tsoy@acino.swiss



42. Loder E., Brandes J.L., Silberstein S. et al. (2001) Preference comparison of rizatriptan ODT 10 mg and sumatriptan 50 mg tablet in migraine. *Headache*; 41: 745–753.
 43. Martin V.T., Goldstein J.A. (2005) Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. *Am. J. Med.*; 118 (Suppl. 1): S36–S44.
 44. Mathew N.T., Kailasam J., Gentry P. et al. (2000) Treatment of non-responders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache*; 40: 464–465.
 45. Mathew N.T., Kailasam J., Meadors L. (2004) Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache*; 44: 669–673.
 46. Merck & Co Inc. (2003) Maxalt[®] (rizatriptan benzoate tablets) and Maxalt-MLT[®] (rizatriptan benzoate orally disintegrating tablets): United States prescribing information. New Jersey, USA: Merck & Co, Inc.
 47. Musson D.G., Birk K.L., Panebianco D.L. et al. (2001) Pharmacokinetics of rizatriptan in healthy elderly subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*; 39: 447–452.
 48. Pascual J., Bussone G., Hernandez J.F. et al. (2001) Comparison of preference for rizatriptan 10 mg wafer vs sumatriptan 50 mg tablet in migraine. *Eur. Neurol.*; 45: 275–283.
 49. Pascual J., Garcia-Monco C., Roig C. et al. (2005) Rizatriptan 10 mg wafer vs usual non-triptan therapy for migraine: analysis of return to function and patient preference. *Headache*; 45: 1140–1150.
 50. Pascual J., Vega P., Diener H.C. et al. (2000) Comparison of rizatriptan 10 mg vs zolmitriptan 2,5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia*; 20: 455–461.
 51. Santanello N.C., Hartmaier S.L., Epstein R.S. et al. (1995) Validation of a new quality of life questionnaire for acute migraine headache. *Headache*; 35: 330–337.
 52. Santanello N.C., Polis A.B., Hartmaier S.L. et al. (1997) Improvement in migraine-specific quality of life in a clinical trial of rizatriptan. *Cephalalgia*; 17: 867–872.
 53. Sciberras D.G., Polvino W.J., Gertz B.J. et al. (1997) Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT_{1D} agonist. *Br. J. Clin. Pharmacol.*; 43: 49–54.
 54. Silberstein S.D., for the US Headache Consortium (2000) Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*; 55: 754–762.
 55. Silberstein S.D., Massiou H., Le Jeunne C. et al. (2000) Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine. *Obstet. Gynecol.*; 96: 237–242.
 56. Silberstein S.D., Massiou H., McCarroll K.A. et al. (2002) Further evaluation of rizatriptan in menstrual migraine: retrospective analysis of long-term data. *Headache*; 42: 917–923.
 57. Snow V., Weiss K., Wall E.M. et al. (2002) Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann. Intern. Med.*; 137: 840–849.
 58. Teall J., Tuchman M., Cutler N. et al. (1998) Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. *Headache*; 38: 281–287.
 59. Tfelt-Hansen P., Block G., Dahlof C. et al. (2000) Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia*; 20: 765–786.
 60. Tfelt-Hansen P., Saxena P.R., Dahlof C. et al. (2000) Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*; 123: 9–18.
 61. Tfelt-Hansen P., Teall J., Rodriguez F. et al. (1998) Oral rizatriptan vs oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache*; 38: 748–755.
 62. Visser W.H., Terwindt G.M., Reines S.A. et al. (1996) Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Arch. Neurol.*; 53: 1132–1137.
 63. Visser W.H., Winner P., Strohmaier K. et al. (2004) Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: results from a double-blind, single-attack study and two open-label, multiple-attack studies. *Headache*; 44: 891–899.
 64. Vollono C., Capuano A., Mei D. et al. (2005) Multiple attack study on the available triptans in Italy vs placebo. *Eur. J. Neurol.*; 12: 557–563.
 65. Vyas K.P., Halpin R.A., Geer L.A. et al. (2000) Disposition and pharmacokinetics of the antimigraine drug, rizatriptan, in humans. *Drug Metab. Dispos.*; 28: 89–95.
 66. Winner P., Lewis D., Visser W.H. et al. (2002) Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*; 42: 49–55.
 67. Zhang L., Hay J.W. (2005) Cost-effectiveness analysis of rizatriptan and sumatriptan vs Cafergot[®] in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*; 19: 635–642.
- Подготовлено по материалам публикации Láinez M.J. (2006) Rizatriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*; 2 (3): 247–259.

Впервые опубликовано в «Украинском медицинском журнале», №4 (114), VII/VIII, 2016 г.

Современные возможности повышения качества жизни пациента



Профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова Павел Рудольфович Камчатнов напомнил слушателям, что одной из основных причин развития любой сосудистой патологии, в том числе и сосудистых мозговых нарушений, считается артериальная гипертензия. Однако несмотря на то, что около 45% населения в нашей стране знают об опасности повышенного давления, лишь 15% из них получают адекватное лечение. «Мы в течение нескольких лет проводили опрос наших пациентов, перенесших инсульт, по поводу контроля артериального давления и информированности о факторах риска развития инсульта. После перенесенного инсульта 44% пациентов не контролируют артериальное давление, а 50% считают, что главным фактором риска развития инсульта является стресс».

Однако даже эффективный контроль артериального давления не позволяет полностью нивелировать риск развития цереброваскулярных или сердечно-сосудистых заболеваний, а также добиться регресса уже сформировавшегося когнитивного дефицита в условиях сосудистого поражения мозга.

Зачастую заболевание развивается медленно, приводя со временем к тяжелым нарушениям психических функций, нередко достигающих степени деменции. Не существует лекарства, которое помогло бы больному полностью избавиться от паралича или старческого слабоумия. В данном случае задача врача – сохранить пациенту работоспособность и способность к самообслуживанию на максимально длительный период, обеспечив ему достойное качество жизни. Нередко врачам в повседневной клинической практике приходится иметь дело с немотивированными пациентами, не готовыми лечиться. Немаловажную роль в интеграции

больного в социальную среду и выработке у него приверженности к терапии играют немедикаментозные методы лечения (мультисенсорная стимуляция, ароматерапия, массаж, общение с животными, музыка, танцы).

Профессор П.Р. Камчатнов напомнил, что человеческий мозг имеет фантастические ресурсы для восстановления нарушенных функций и для приобретения новых. Согласно современным представлениям в основе как истинного восстановления, так и компенсации нарушенных функций при повреждениях головного мозга лежат механизмы нейропластичности, под которой подразумевается способность различных отделов центральной нервной системы к реорганизации за счет прежде всего структурных изменений в веществе мозга. В активизации механизмов нейропластичности важную роль играют различные методы восстановительной терапии, реабилитационных мероприятий. Именно на стимуляцию процессов

реорганизации нервных тканей, которые могут привести к положительному результату, должна быть направлена и медикаментозная терапия. Таким образом, эффективным можно считать назначение пациентам с сосудистыми заболеваниями головного мозга препаратов, способствующих нормализации метаболизма головного мозга, в частности, ноотропных средств. В этой связи особый интерес представляет препарат Пантокальцин, действующим веществом которого является гопантеповая кислота. Препарат выполняет стимулирующие функции, заставляя нейроны более активно формировать новые связи. Пантокальцин взаимодействует с рецепторными системами головного мозга путем: стимуляции ГАМК-рецепторов, стимуляции дофаминергических рецепторов; увеличения образования ацетилхолина в стриатуме; проявления агонизма к мю- и kappa-опиоидным рецепторам; проявления антагонизма к каннабиоидным рецепторам.

Важно, что Пантокальцин не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде. Данные о его токсичности, непереносимости и передозировке отсутствуют.

В открытом сравнительном исследовании гопантевая кислота назначалась в дозе 1 г три раза в сутки в течение 8-ми недель пациентам с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза. Больные, принимавшие гопантевую кислоту (n=28), и пациенты из группы сравнения (n=17) были сопоставимы по всем показателям, средний возраст участников исследования составил 54,8 года. Полученные результаты продемонстрировали эффективность гопантевой кислоты в восстановлении когнитивных функций: после курса лечения в группе гопантевой кислоты имел место значительно больший прирост когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса, чем в группе сравнения (+2,6 балла от исходного и +0,3 балла соответственно), также были отмечены более высокие результаты при выполнении пробы Шульце и тестов по шкале лобной дисфункции (p<0,05). «Таким образом, исследование показало, что гопантевая кислота (Пантокальцин) позволяет больным в значительной степени сконцентрировать внимание и лучше выполнять тесты, направленные на оценку тех или иных функций, связанных с запоминанием, выполнением интерактивной деятельности», – пояснил профессор П.Р. Камчатнов. Далее он привел результаты новой общероссийской неинтервенционной программы ПЛАТОН, в которой оценивались показатели артериального давления и качества сна у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии, получавших терапию препаратом Пантокальцин. Основная цель исследования заключалась в изучении эффективности и

переносимости препарата Пантокальцин на фоне артериальной гипертензии в амбулаторных условиях. В исследовании приняли участие 1135 пациентов в возрасте 68 лет и старше, принимавших Пантокальцин в дозе до 3 г три раза в сутки в течение 12 недель.

Пантокальцин благоприятно влиял на уровень артериального давления: в ходе наблюдения отмечено достоверное снижение как систолического, так и диастолического артериального давления, без случаев артериальной гипотензии. Уже через четыре недели терапии препаратом Пантокальцин пациенты отмечали облегчение засыпания и улучшение самочувствия при пробуждении, а через восемь недель – достоверное улучшение качества сна (p<0,05) и отсутствие гиперсомнии днем, причем 175 (27,35%) участников исследования даже отказались от гипнотиков. В заключение профессор П.Р. Камчатнов отметил, что полученные в ходе общероссийской неинтервенционной программы ПЛАТОН данные позволяют сделать вывод о том, что терапия препаратом Пантокальцин способствует эффективности антигипертензивной терапии, улучшению качества сна, снижению лекарственной нагрузки на организм. Следовательно, можно рекомендовать назначение препарата пожилым пациентам, страдающим сосудистыми заболеваниями головного мозга.

В настоящее время деменцию рассматривают как одно из цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии. Гипертоническая энцефалопатия, соответственно микроангиопатия, поражение мелких церебральных артерий – это, по мнению профессора О.Д. Остроумовой, и есть синдром сосудистых когнитивных нарушений и деменции. В этой связи в кардиологии большой интерес представляют вопросы влияния базисной терапии на когнитив-

ные функции в целом. В 2013 г. был опубликован мета-анализ 17 рандомизированных контролируемых исследований, который подтвердил, что современная антигипертензивная терапия достоверно улучшает когнитивные функции.

Артериальную гипертензию относят к ассоциированным с возрастом заболеваниям – если у молодых людей частота гипертонической болезни составляет 10–15%, то у пациентов старше 60 лет распространенность гипертензии превышает 70%. Точно такие же возрастные закономерности имеет и распространенность инсомнии, которая является одной из причин неэффективности антигипертензивной терапии. Два этих состояния тесно взаимосвязаны: с одной стороны, пациенты с артериальной гипертензией в 2–2,5 раза чаще, чем лица с нормальным артериальным давлением, страдают инсомнией, с другой стороны, у лиц с инсомнией распространенность артериальной гипертензии примерно в два раза выше, чем у лиц, которые не испытывают проблем со сном. Таким образом, недостаточное количество и качество сна увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца. Уровень артериального давления коррелирует с фазами сна, «архитектоника» которых при инсомнии нарушается. Доказано, что циркадианный ритм влияет на артериальное давление и играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. При инсомнии артериальное давление не снижается ночью даже у нормотензивных пациентов, что заставляет кардиологов наращивать дозу антигипертензивных препаратов, зачастую безрезультатно. Профессор О.Д. Остроумова привела данные собственного опроса пожилых пациентов с артериальной гипертензией, согласно которым в 91% случаев имела

Пантокальцин®

Кальциевая соль гопантенной кислоты

БЕРЕЖНАЯ КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ



УНИВЕРСАЛЬНЫЙ НООТРОП¹

- Обладает высоким профилем безопасности.
- Улучшает память, внимание и мышление.
- Улучшает умственную и физическую работоспособность без риска повышения артериального давления и расстройства сна.
- Сочетает мягкий стимулирующий и умеренный седативный эффекты.
- Защищает головной мозг при гипоксии и токсических воздействиях.

Регистрационный номер: РК-ЛС-5№013293. Торговое название: Пантокальцин®.

МНН: гопантенная кислота. Лекарственная форма: таблетки 250 мг. Фармакотерапевтическая группа: ноотропное средство. Код АТХ: [N06BX]

Фармакологические свойства. Обладает нейрометаболическими, нейропротекторными и нейротрофическими свойствами. Повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах. Обладает противосудорожным действием, уменьшает моторную возбудимость с одновременным упорядочением поведения. Проявляет анальгезирующее действие. Повышает умственную и физическую работоспособность. Вызывает торможение патологически повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора.

Показания к применению: когнитивные нарушения при органических поражениях головного мозга и невротических расстройствах, в составе комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности, вызванной атеросклеротическими изменениями сосудов головного мозга, сенильной деменции (начальной формы). Резидуальных органических поражений мозга у лиц зрелого возраста и пожилых, церебральная органическая недостаточность у больных шизофренией (в комбинации с нейролептиками, антидепрессантами). Экстрапирамидные гиперкинезы у больных с наследственными заболеваниями нервной системы (хорея Гентингтона, гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Паркинсона и др.). Последствия перенесенных нейроинфекций и черепно-мозговых травм (в составе комплексной терапии). Для коррекции побочного действия нейролептиков и с профилактической целью одновременно как «терапия прикрытия», Экстрапирамидный нейролептический синдром (гиперкинетический и акинетический). Эпилепсия с замедлением психических процессов (в комбинации с противосудорожными препаратами). Психозомоциональные перегрузки, снижение умственной и физической работоспособности, для улучшения концентрации внимания и запоминания. Нейрогенные расстройства мочеиспускания: энурез, дневное недержание мочи, поллакиурия, императивные позывы. Детям при умственной отсталости (задержка психического, речевого, моторного развития или их сочетания), детском церебральном параличе, заикании (преимущественно клоническая форма), эпилепсии (в составе комбинированной терапии с противосудорожными препаратами, особенно при полиморфных приступах и малых эпилептических припадках).

Показания к применению. При нейролептическом синдроме (в качестве корректора побочного действия нейролептических средств): взрослым по 0,5 - 1 г 3 раза в день, детям - по 0,25-0,5 г 3-4 раза в день. Длительность курса лечения 1-3 месяца.

При эпилепсии: детям по 0,25-0,5 г 3-4 раза в день, взрослым по 0,5 г до 4 раз в день или по 1 г до 3 раз в день ежедневно в течение длительного времени (до 6 месяцев).

При гиперкинезах (тиках): детям по 0,25-0,5 г 3-6 раз в день, в течение 1-4 месяцев, взрослым по 1,5-3 г в день ежедневно течение 1-5 месяцев.

При расстройствах мочеиспускания: взрослым по 0,5-1 г 2-3 раза в день (суточная доза 2-3 г), детям по 0,25-0,5 г (суточная доза 25-50 мг/кг). Длительность курса лечения от 2 недель до 3 месяцев (зависит от выраженности расстройств и терапевтического эффекта).

При последствиях нейроинфекции и черепно-мозговых травм: по 0,25 г 3-4 раза в день.

Для восстановления работоспособности при повышенных нагрузках и астенических состояниях: по 0,25 г 3 раза в день.

Противопоказания. Гиперчувствительность; острая почечная недостаточность; беременность (1 триместр).

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Пантокальцин®



ТОО «Валента Азия»
Республика Казахстан, 050009,
г. Алматы, пр. Абая, д. 151, оф. 1102

место инсомния, а назначение современной антигипертензивной терапии не привело к снижению повышенного артериального давления в ночные часы в 60% случаев. В целом же нарушения сна увеличивают не только ночной уровень артериального давления, но и среднесуточный, в результате чего возрастает гипертоническая нагрузка.

По словам докладчика, удивительные результаты в отношении показателей артериального давления продемонстрировала общероссийская неинтервенционная наблюдательная программа ПЛАТОН, в ходе которой оценивалась эффективность и переносимость терапии препаратом Пантокальцин у больных хронической ишемией мозга и артериальной гипертензией. Согласно полученным данным, уже ко второму визиту как в общей группе (n=1135), так и в группе без коррекции антигипертензивной терапии (n=1094) отмечалось достоверное снижение артериального давления ($p < 0,0001$): систолического артериального давления более чем на 6 мм рт.ст., диастолического – на 3,8 мм рт.ст., а к третьему визиту

снижение систолического артериального давления составило более 10 мм рт.ст., а диастолического – 6 мм рт.ст.

«Почему произошло снижение показателей артериального давления, если Пантокальцин не является гипотензивным препаратом? Это можно объяснить его благоприятным воздействием на такие показатели сна, как легкость засыпания, качество сна, пробуждение и состояние утром после пробуждения. Данный препарат обладает мягким противотревожным, ремодулирующим действием, что и внесло свою лепту в достижение целевого уровня артериального давления, улучшение качества сна и улучшение качества жизни пациентов с артериальной гипертензией», – подчеркнула профессор О.Д. Остроумова. Препарат Пантокальцин, 250 мг, защищает головной мозг при гипоксии и токсических воздействиях, улучшает память, внимание и мышление, а также улучшает умственную и физическую способность без риска повышения артериального давления, отметила профессор О.Д. Остроумова.

Заключение

Одной из основных причин развития сосудистых мозговых нарушений, в том числе инсульта, является артериальная гипертензия. Считается, что повышенный уровень артериального давления прямо коррелирует с риском развития когнитивных нарушений в пожилом возрасте, в свою очередь своевременная антигипертензивная терапия достоверно улучшает когнитивные функции. Эффективным направлением помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями головного мозга, артериальной гипертензией, когнитивными нарушениями является применение препаратов с нейрометаболическим действием. Итоги общероссийской неинтервенционной программы ПЛАТОН показали, что терапия препаратом Пантокальцин – способствует повышению эффективности антигипертензивной терапии, нормализации артериального давления, улучшению качества сна и повышению качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и хронической ишемией мозга. ■

Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность?



Ю.А. Дмитриева – к.м.н., И.Н. Захарова – д.м.н., профессор
Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования
Минздрава России, г. Москва

Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными нарушениями здоровья человека, включая неврологические заболевания, продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Особый интерес представляет перспектива использования безглютеновой диеты в комплексной терапии таких заболеваний, как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т.д. В статье представлен обзор результатов исследований в отношении эффективности безглютеновой диеты при различных неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах, а также рассмотрены потенциальные механизмы нейротропного действия глютена.

Безглютеновая диета набирает популярность во всем мире. Наряду с больными, страдающими целиакией или другими документированными формами непереносимости глютена, в настоящее время диеты придерживаются люди, не имеющие заболеваний, в отношении которых ее терапевтический эффект четко доказан. Некоторые потребители убеждены, что безглютеновая диета является составной частью здорового питания, остальные исключают глютен из рациона в связи с тем, что это действительно улучшает самочувствие и качество жизни, устраняя различные симптомы, которые не могут найти объяснения при рутинном обследовании. Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными нарушениями здоровья человека, в частности с неврологическими расстройствами, продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Особый интерес

представляет перспектива ее использования в комплексной терапии таких заболеваний, как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т.д.

Внимание исследователей к потенциальным механизмам развития неврологических расстройств на фоне употребления глютена и терапевтическим возможностям безглютеновой диеты определили работы начала XX века, в которых впервые были описаны неврологические проявления у больных целиакией. Так, в публикации 1908 г. были представлены случаи «периферического неврита» у 2 пациентов, страдающих «спру» [1]. Elders С. в 1925 г. описал клинический случай сочетания синдрома мальабсорбции с атаксией и парестезией в конечностях [2]. Безусловно, представленные данные нельзя воспринимать однозначно

ввиду того, что целиакия у больных не была подтверждена морфологически. Первая публикация, в которой охарактеризован спектр неврологических проявлений у взрослых пациентов с целиакией, подтвержденной гистологически, относится к 1966 г. [3]. При обследовании 30 больных авторами было установлено, что преобладающим неврологическим расстройством при целиакии является прогрессирующая нейропатия, сопровождающаяся парестезией, выявленная у 30% пациентов. Спустя 30 лет английские авторы провели эпидемиологическое исследование, целью которого явилось уточнение частоты целиакии среди пациентов с неврологическими нарушениями неуточненного генеза [4]. Результаты работы впервые продемонстрировали, что частота заболевания в группе неврологических пациентов превышает общепопуляционную практически в 16 раз. Эти данные стали веским основанием для дальней-

Таблица. Документированные неврологические проявления целиакии

<ul style="list-style-type: none"> • Атаксия • Периферическая нейропатия • Эпилепсия 	<ul style="list-style-type: none"> • Депрессия • Головные боли/мигрень • Деменция 	<ul style="list-style-type: none"> • Церебральный васкулит • Энцефалит • Полимиозит
---	--	--

ших исследований, направленных как на сбор эпидемиологических данных, так и на глубокое изучение сложных патогенетических механизмов ассоциации.

В соответствии с результатами клинических исследований установлено, что частота неврологических нарушений у пациентов с целиакией варьируется в пределах от 6–10% [5, 6] до 22% [7]. К документированным неврологическим проявлениям целиакии можно отнести состояния, представленные в таблице 1 [8–12].

Мозжечковая атаксия и периферическая нейропатия являются доминирующими неврологическими нарушениями у взрослых пациентов [13–15], в то время как эпилепсия является наиболее частым неврологическим расстройством, описываемым у больных целиакией детей [16].

Безглютеновая диета является единственным эффективным способом лечения целиакии, однако ее эффективность в отношении уже сформировавшихся ассоциированных с целиакией неврологических расстройств остается предметом дискуссии с учетом имеющихся в литературе данных о возможности прогрессирования неврологической симптоматики, несмотря на строгое исключение глютена из рациона [17, 18]. Однако даже среди таких пациентов авторы указывают на случаи ухудшения состояния на фоне нарушения диеты и уменьшения степени выраженности неврологических проявлений при повторном исключении глютена из рациона [14, 15]. Дискуссия в отношении возможности полного исчезновения ассоциированных с целиакией неврологических расстройств на фоне безглютеновой диеты, безусловно, не ставит под сомнение ее терапевтическое значение при целиакии, но определяет необходимость ранней диагности-

ки заболевания до формирования структурных изменений в центральной и периферической нервной системе.

О роли безглютеновой диеты в предотвращении прогрессирования неврологических расстройств при своевременной диагностике целиакии убедительно свидетельствуют результаты исследований, целью которых явилось выявление различных субклинических неврологических нарушений. Так, в исследование Parisi P. et al. были включены 19 детей, которым на момент постановки диагноза целиакии было проведено стандартное неврологическое обследование с выполнением ЭЭГ. Анализ результатов электроэнцефалограмм в 47,4% случаев продемонстрировал наличие изменений в виде фокальных или генерализованных острых волн и спаек с преимущественной локализацией в затылочной доле. При повторном обследовании через 6 мес. соблюдения строгой безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у 77,1% пациентов [19]. Аналогичная работа была проведена турецкими авторами. В исследовании Isikay S. et al. было включено 274 ребенка (175 пациентов с целиакией и 99 детей соответствующего возраста в группе контроля). В группу больных целиакией 43 ребенка были включены на этапе первичной диагностики заболевания. При анализе результатов ЭЭГ эпилептиформная активность была выявлена у 4 вновь диагностированных пациентов (9,3%), при этом она достоверно коррелировала с исходным уровнем антител к тканевой трансаминазе. На фоне соблюдения безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у всех 4 детей с первично установленным диагнозом целиакии [20].

Одной из форм неврологических расстройств, часто описываемых больными целиакией, яв-

ляются различные когнитивные нарушения, которые сами пациенты часто характеризуют как «туман в голове», жалуясь при этом на отсутствие внимательности, невозможность подобрать нужное слово в разговоре, провалы в памяти и трудности при ориентировании в пространстве [21].

Пациенты часто описывают подобные нарушения как на этапе диагностики заболевания, так и как вновь возникшую жалобу, сопровождающую эпизоды непреднамеренного нарушения диеты. В 2014 г. были опубликованы результаты небольшого клинического исследования, включившего 11 пациентов с недавно диагностированной целиакией, которым было предложено пройти 8 различных тестов для оценки степени восприятия информации, зрительно-пространственной ориентации, памяти, внимания и моторных навыков. В ходе динамического наблюдения за пациентами тесты были проведены трижды – на этапе диагностики целиакии, через 12 и 52 недели. Все больные, включенные в исследование, находились на строгой безглютеновой диете с момента установления диагноза. При оценке динамики когнитивных функций пациентов на фоне соблюдения диеты авторами было установлено улучшение показателей по 4 из 8 тестов (касающихся преимущественно внимания, вербальной функции и моторных навыков). При этом параметры тестирования четко коррелировали с результатами гистологического и серологического исследований [21].

Относительно новой нозологической единицей в спектре глютензависимых состояний является непереносимость глютена (не ассоциированная с целиакией чувствительность к глютену, non-celiac gluten sensitivity). Появление

данной нозологии было обусловлено растущим количеством пациентов, у которых присутствуют разнообразные клинические симптомы, исчезающие на фоне исключения глютена из рациона. При этом стандартное диагностическое обследование, проводимое данным пациентам, позволяет исключить целиакию и аллергию к пшенице в качестве возможных причин предъявляемых жалоб [22]. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили продемонстрировать разнообразный спектр глютеназависимых симптомов, выявляемых у пациентов с не ассоциированной с целиакией чувствительностью к глютену, при этом существенный удельный вес в клинической симптоматике занимают внекишечные проявления, которые включают в себя, в том числе повышенную утомляемость, ощущение «тумана в голове», головные боли, тревожные настроения, депрессию и др. [23, 24]. Учитывая, что в отсутствие однозначных лабораторных критериев диагностики ответ на безглютеновую диету и результаты провокационных тестов составляют основу диагностики, не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену, все неврологические нарушения, описываемые в рамках данного состояния, демонстрируют четкую регрессию на фоне исключения глютена из рациона.

Безглютеновая диета часто обсуждается в настоящее время в качестве перспективного дополнения к стандартной терапии при аутизме. Интересно, что первые попытки назначения диеты больным аутизмом были обусловлены высокой частотой выявления у них различных расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта [25]. Сопутствующие положительные изменения в поведении больных и улучшение коммуникативных способностей по субъективной оценке родителей определили дальнейший интерес к использованию диеты в качестве терапевтического мероприятия, в том числе у пациентов без сопутствующего поражения

ЖКТ. К сожалению, результаты современных клинических исследований в отношении безглютеновой диеты при аутизме довольно противоречивые. В систематический обзор, опубликованный в 2017 г. группой польских исследователей, были включены 6 рандомизированных контролируемых исследований (214 участников), в рамках которых проводилась оценка безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме у детей [26]. Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что в целом диета с исключением глютена и казеина не оказывала достоверного влияния на характер симптомов при аутизме, оцениваемых по стандартным шкалам. Однако в одном исследовании диетотерапия продемонстрировала достоверную эффективность в отношении коммуникативных способностей детей в соответствии со Шкалой Наблюдения и Диагностики Аутизма (Autism Diagnostic Observation Scale), а также в отношении социального взаимодействия в соответствии со шкалой Гиллиам (Gilliam Autism Rating Scale). Достоверные различия по аналогичным параметрам были отмечены еще в одном исследовании, использовавшем Датскую оценочную шкалу. Аналогичные работы последних лет, целью которых явилась попытка систематизировать данные в отношении эффективности диетотерапии при расстройствах аутистического спектра, также указывают на недостаточную доказательную базу и необходимость проведения дополнительных, хорошо организованных клинических исследований. При этом авторы вовсе не отрицают возможную эффективность безглютеновой диеты, принимая во внимание субъективное мнение родителей пациентов и положительные результаты отдельных работ [27, 28].

Еще одним заболеванием, в терапии которого обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, является шизофрения. Интерес к роли глютена в патогенезе психиатри-

ческих расстройств возник в середине XX века, когда Bender L. впервые указал на ассоциацию целиакии и ювенильной шизофрении [29]. Несколькими годами позже Dohan F. представил собственную «злаковую» теорию шизофрении, основываясь на результатах эпидемиологического исследования, касающегося оценки риска заболеваемости в зависимости от характера питания. Автором было отмечено, что во время Второй мировой войны в странах, испытывавших нехватку зерновых продуктов, частота госпитализации по поводу шизофрении существенно снижалась [30]. Этим же исследователем была впервые продемонстрирована эффективность безглютеновой безказеиновой диеты в лечении пациентов [31]. Аналогичные данные были получены в работах Singh M.M. и Kay S.R., которые показали, что нарушение безглютеновой безказеиновой диеты больными шизофренией негативно влияло на эффективность медикаментозной терапии, в то время как возвращение к строгому соблюдению диеты вновь приводило к улучшению состояния пациентов [32]. В 1984 г. в рамках крупного эпидемиологического исследования была проанализирована заболеваемость шизофренией среди взрослых жителей тихоокеанских островов. Авторы показали, что на фоне традиционного для региона питания с низким содержанием злаковых продуктов в рационе хроническая форма шизофрении была выявлена лишь у 2 из 65 000 обследованных. Последующее приобщение к западной диете, включающей пшеничные продукты и пиво, способствовало росту заболеваемости шизофренией до уровня, соответствующего европейским показателям [33]. Несмотря на первичные обнадеживающие результаты, дальнейшие клинические исследования, аналогично таковым при аутизме, продемонстрировали довольно противоречивые результаты в отношении эффективности безглютеновой диеты при шизофрении, указывая в том числе на то, что, вероятно,

существует отдельная группа больных, для которых диетотерапия является эффективной [34–36]. Несмотря на существующую необходимость дополнительных исследований в отношении диетотерапии, безглютеновая диета в настоящее время все же рассматривается как возможное эффективное дополнение к стандартной терапии при шизофрении согласно современным рекомендациям [37].

При анализе структуры заболеваний, в отношении которых в настоящее время обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, особый интерес вызывают возможные механизмы ассоциации употребления глютена с поражением центральной и периферической нервной системы. Первые исследования в этом направлении были проведены преимущественно среди больных целиакией. В середине XX века ученые предполагали возможную роль дефицита витаминов и микроэлементов, возникающего на фоне синдрома мальабсорбции, в формировании неврологических нарушений [3]. Хорошо известно, что витамины D, E, B₁₂, а также фолиевая кислота, железо обладают нейропротекторным свойством, при этом в литературе имеются данные, свидетельствующие о четкой ассоциации дефицита данных нутриентов с различными неврологическими заболеваниями [38–40]. Сомнения в отношении исключительной значимости микроэлементозов в патогенезе неврологических нарушений при целиакии внесли результаты последующих исследований, продемонстрировавших возможность развития неврологической симптоматики еще до формирования атрофической энтеропатии или в отсутствие дефицита определенных микроэлементов в сыворотке крови [21, 41]. Кроме того, уже в публикациях Cooke W. et al. (1966) [3] при анализе гистологического материала, взятого посмертно у пациентов, были отмечены специфические изменения, соответствующие иммунному воспалительному

процессу, в тканях центральной (преимущественно в мозжечке) и периферической нервной системы, что определяло необходимость рассматривать возможные иммунные механизмы нейротропного воздействия при целиакии. Ряд исследователей указывают на частое выявление лимфоцитарной инфильтрации тканей центральной и периферической нервной систем, а также на появление в сыворотке антинейрональных антител и антител к ганглиозидам у пациентов с целиакией и сопутствующими неврологическими проявлениями. Эти данные, наряду с указаниями на улучшение состояния пациентов по мере исчезновения специфических антител из сыворотки, подтверждают возможность аутоиммунного характера поражения нервной системы и соответствуют современному пониманию целиакии как системного иммунно-опосредованного заболевания [21, 42].

Однако объяснить аналогичным образом нейротропное воздействие глютена при не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену или таких заболеваниях, как аутизм и шизофрения, довольно затруднительно, поскольку в их патогенезе отсутствует патологическая иммунная реакция в слизистой кишечника, приводящая к выработке аутоантител, попадающих в системную циркуляцию. Современные представления о потенциальных механизмах поражения центральной нервной системы на фоне употребления глютена основаны на понимании функционирования структуры, которая в научной литературе обозначена как «Gut-Brain Axis» – ось взаимодействия кишечника и ЦНС.

Первые предположения о существовании данной системы можно найти еще в трудах античных ученых, однако ее четкое анатомическое описание впервые представили Auerbach и Meissner, определившие наличие энтеральной нервной системы в структуре кишечной стенки [43]. Взаимодействие между структурами

ЖКТ и ЦНС осуществляется в обоих направлениях и опосредуется комплексом нейрональных, эндокринных, метаболических и иммунологических механизмов [44]. Имеющиеся результаты клинических и лабораторных исследований позволяют предполагать возможные нарушения оси взаимодействия между ЖКТ и ЦНС у пациентов, страдающих не ассоциированной с целиакией непереносимостью глютена, аутизмом и шизофренией, при этом роль глютена в формировании подобных нарушений высоко вероятна.

Определенную роль в патогенезе обсуждаемых заболеваний отводят повышенной проницаемости слизистой кишечника для различных антигенов [45, 46]. В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонулин – белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и тканях внутреннего эпителия, являющийся главным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. Активатором экспрессии зонулина в том числе является глютен. Нарушение тесных связей между энтероцитами на фоне активации продукции зонулина приводит к избыточному проникновению различных антигенов во внутреннюю среду организма и, как следствие, к активации иммунной системы и продукции комплекса провоспалительных цитокинов, способных в том числе оказывать нейротропное действие [47]. Существует предположение, что зонулин может способствовать повышению проницаемости и гематоэнцефалического барьера, что облегчает проникновение антигенов и продуктов иммунного ответа в центральную нервную систему [47].

Интересно, что глютен путем активации экспрессии зонулина, облегчает проникновение во внутреннюю среду организма и для самого себя. При этом одним из продуктов частичного расщепления глютена в желудочно-кишечном тракте является глиадорфин (глутеоморфин) – пептид, обладающий опиоидной активностью,

который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться со специфическими рецепторами [48]. В норме данные пептиды подвержены дальнейшему расщеплению до аминокислот и не оказывают нейротропного действия, однако в условиях повышенной проницаемости кишечника и активном употреблении глютеносодержащих продуктов опиоидное действие может активно реализоваться. Аналогичной опиоидной активностью обладают продукты метаболизма казеина коровьего молока – казоморфины – что лежит в основе частых рекомендаций соблюдения безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме [49]. Кроме того, имеются данные, что употребление глютена может уменьшать концентрацию триптофана в центральной нервной системе. Поскольку последний является предшественником серотонина, высказывалось мнение о том, что глютен может приводить к когнитивным и поведенческим нарушениям путем уменьшения концентрации серотонина в веществе головного мозга [50].

Результаты современных исследований свидетельствуют в пользу того, что употребление глютена у определенных пациентов может приводить к формированию патологической иммунной реакции в слизистой кишечника, отличной от специфического иммунного ответа, характерного для целиакии. Исследования Schurpan D. et al. указывают на значимую роль в развитии системной иммунной реакции на фоне употребления глютена белков семейства ингибиторов амилазы и трипсина, являющихся составной частью белковой фракции пшеницы. Данные белки характеризуются устойчивостью к воздействию протеолитических ферментов и способны связываться с Toll-подобными рецепторами на поверхности моноцитов, макрофагов и дендритных клеток в слизистой кишечника, активируя продукцию провоспалительных цитокинов, рецепторы к которым выявлены в том числе в цен-

тральной нервной системе [51–53]. Воздействие ингибиторов амилазы-трипсина в настоящее время рассматривается в качестве ключевого патогенетического механизма развития системных проявлений, включая различные неврологические расстройства, при не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену [51].

Еще один патогенетический механизм ассоциации между употреблением глютена и формированием неврологических и психиатрических нарушений может быть опосредован через состав кишечной микробиоты, который подвержен изменениям в зависимости от характера питания. Короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся продуктом метаболизма представителей кишечной микробиоты, опосредуют метаболический путь взаимодействия между структурами ЖКТ и ЦНС [54]. Существуют данные, указывающие на то, что профиль КЖК в кале больных аутизмом отличается от здоровых детей [55]. При этом лабораторные исследования свидетельствуют о том, что, например, инфузия пропионовой кислоты в структуре головного мозга крыс может приводить к формированию у животных аутистического поведения и агрессии [56]. В пользу потенциального влияния продуктов метаболизма кишечной микробиоты на функционирование центральной нервной системы указывают также результаты исследования Sandler R.H. et al., которые продемонстрировали, что введение больным аутизмом ванкомицина – антибактериального препарата широкого спектра действия – может уменьшать проявления агрессии у пациентов [57]. Представители кишечного микробиоценоза способны синтезировать различные нейротрансмиттеры, включая серотонин, мелатонин, катехоламины, гистамин, которые могут также оказывать определенное влияние на функционирование оси взаимодействия кишечника и ЦНС [58]. Исследования Desbonnet L. et al. продемонстрировали, что состав микроби-

ты может определенным образом влиять на профиль цитокинов, вырабатываемых иммунными клетками в подслизистом слое кишечника. Авторы указывают на то, что представители микробиоценоза способны снижать концентрацию провоспалительных (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6) и модулировать уровень противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов [59]. При этом цитокины могут оказывать как прямое повреждающее воздействие на структуры центральной нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер с помощью специфических переносчиков, так и опосредованный эффект путем активации афферентных волокон блуждающего нерва [60].

Понимание роли диеты в формировании определенного состава кишечной микробиоты легли в основу ряда лабораторных и клинических исследований, целью которых явилась попытка модуляции функционирования центральной нервной системы с помощью диетотерапии. В частности, исследование на животных продемонстрировало, что изменения диеты и сопутствующие изменения микробиоты оказывают существенное влияние на поведение крыс [61, 62]. Tillisch K. et al. показали, что употребление здоровыми женщинами молочного напитка, обогащенного пробиотиками, способствовало изменению активности определенных участков головного мозга, ответственных за контроль над эмоциями и ощущениями [63]. Несмотря на недостаток аналогичных контролируемых исследований в отношении безглютеновой диеты, анализ потенциальных механизмов взаимосвязи употребления глютена с заболеваниями центральной нервной системы определяют перспективы ее использования в комплексе терапевтических мероприятий при таких заболеваниях, как аутизм, шизофрения, а также различных когнитивных нарушениях, депрессии и других неврологических расстройствах. ■

Список литературы

1. Brown C.W. Sprue and Its Treatment. London: J. Bale, Sons, and Danielson. – 1908.
2. Elders C. Tropical sprue and pernicious anaemia, aetiology and treatment. Lancet. – 1925; i: 75–77.
3. Cooke W.T., Thomas-Smith W. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. Brain. – 1966; 89: 683–722.
4. Hadjivassiliou M., Gibson A., Davies-Jones G.A.B., Lobo A., Stephenson T.J., Milford-Ward A. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurological illness? Lancet. – 1996; 347: 369–71.
5. Luostarinen L., Pirttilä T., Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. Eur Neurol. – 1999; 42: 132–135.
6. Holmes G.K.T. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. In: Gobbi G., Anderman F., Naccarato S., et al, eds. Epilepsy and Other Neurological Disorders in Celiac Disease. London: John Libbey. – 1997; 251–264.
7. Briani C., Zara G., Alaadini A., et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. J. Neuroimmunol. – 2008; 195: 171–75.
8. Chin R.L., Latov N., Green P. et al. Neurologic Complications of Celiac Disease. J. Clin Neuromusc Dis. – 2004; 5: 129–137.
9. Hu W.T., Murray J.A., Greenaway M.C., Parisi J.E., Josephs K.A. Cognitive impairment and celiac disease. Arch Neurol. – 2006; 63: 1440–6.
10. Currie S., Hadjivassiliou M., Clark M., et al. Should we be «nervous» about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2012; 83: 1216–21.
11. Zelnik N., Pacht A., Obeid R., Lerner A. Range of neurological disorders in patients with celiac disease. Pediatrics. – 2004; 113: 1672–6.
12. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.). Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.). – 2016; 01: 6–19.
13. Abele M., Bürk K., Schöls L., et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. Brain. – 2002; 125: 961–968.
14. Kaplan J.G., Pack D., Horoupian D., et al. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. Neurology. – 1988; 38: 642–645.
15. Muller A.F., Donnelly M.T., Smith C.M., et al. Neurological complications of celiac disease: a rare but continuing problem. Am J Gastroenterol. – 1996; 91: 1430–1435.
16. Lionetti E., Francavilla R., Pavone P. et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. – 2010; 52 (8): 700–7.
17. Luostarinen L., Himanen S.L., Luostarinen M., et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well-treated celiac disease. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2003; 74: 490–494.
18. Chin R.L., Sander H.W., Brannagan T.H., et al. Celiac neuropathy. Neurology. – 2003; 60: 1581–1585.
19. Parisi P., Pietropaoli N., Ferretti A. et al. Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. Seizure. – 2015 Feb; 25: 181–3.
20. Işıkay S., Hizli Ş., Çoşkun S., Yılmaz K. Increased tissue transglutaminase levels are associated with increased epileptiform activity in electroencephalography among patients with celiac disease. Arq Gastroenterol. – 2015 Dec; 52 (4): 272–7.
21. Lichtwark I.T., Newnham E.D., Robinson S.R., et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. Aliment Pharmacol Ther. – 2014; 40: 160–70.
22. Volta U., Caio G., De Giorgio R. et al. Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2015 Jun; 29 (3): 477–91.
23. Volta U., Bardella M.T., Calabr A. et al. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. BMC Med. – 2014; 12: 85.
24. Francavilla R., Cristofori F., Castellaneta S. et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. J. Pediatr. – 2014; 164: 463e7.
25. McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S., Sharp W.G. (2014) Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. Pediatrics. – 133; 872–883.
26. Piwowarczyk A., Horvath A., Łukasik J. et al. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. Eur J. Nutr. – 2017 Jun 13. doi: 10.1007/s00394-017-1483-2.
27. Lyra L., Rizzo L.E., Sunahara C.S. et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? Sao Paulo Med J. – 2017 Mar-Apr; 135 (2): 192–201.
28. Sathe N., Andrews J.C., McPheeters M.L. et al. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. Pediatrics. – 2017 Jun; 139 (6). pii: e20170346.
29. Bender L. Childhood schizophrenia. Psychiatr. Q. – 1953; 27: 663–681.
30. Dohan F.C. Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. Acta Psychiatr. Scand. – 1966; 42: 125–152.
31. Dohan F.C., Grasberger J., Lowell F., Johnston H., Arbogast A.W. Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk- and cereal-free diet. Br J. Psychiatry. – 1969; 115 (522): 595–596.
32. Singh M.M., Kay S.R. Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. Science. – 1976; 191 (4225): 401–402.
33. Dohan F.C., Harper E.H., Clark M.H. et al. Is schizophrenia rare if grain is rare? Biol. Psychiatry. – 1984; 19: 385–399.
34. Vliissides D.N., Venulet A., Jenner F. A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. Br J. Psychiatry. – 1986; 148 (4): 447–452.
35. Potkin S.G., Weinberger D., Kleinman J. et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. Am J. Psychiatry. – 1981; 138 (1208): 11.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет. Педиатрия», №2, 2018 г.

Применение комбинированного препарата Гамалате-В6 при функционально-органических заболеваниях нервной системы у детей и взрослых (обзор литературы и личные наблюдения)

С.К. Евтушенко¹, Д.А. Филимонов², О.С. Евтушенко³, И.О. Евтушенко³, Е.А. Савченко², А.В. Морозова²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины, г. Киев

³ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

В настоящее время все большее значение приобретают функциональные расстройства при различных органических заболеваниях нервной системы: тревога, ларвированная депрессия, когнитивные нарушения, инсомния и др. Эти обстоятельства потребовали пересмотра существующих рутинных схем фармакотерапии психоневрологических заболеваний у детей и взрослых. В обзоре дан анализ возможности применения комбинированного ГАМК-ергического препарата Гамалате-В6 с позиции воздействия на первичные невротоподобные расстройства, а также на подобные состояния, возникающие при органических заболеваниях нервной системы различной этиологии. Представлены результаты 3-летнего опыта использования Гамалате-В6 при заболеваниях у взрослых, таких как головная боль напряжения, последствия перенесенного инсульта, рассеянный склероз. Сделан акцент на применении препарата в нейропедиатрической практике (церебральный паралич у детей, синдром дефицита внимания). Доказана эффективность и безопасность длительного курсового использования препарата в терапии функциональных и органических заболеваний нервной системы у взрослых и детей.

Ключевые слова: Гамалате-В₆, тревожное расстройство, головная боль напряжения, последствия инсульта, рассеянный склероз, церебральный паралич у детей, синдром дефицита внимания и расторможенности.

S.K. Yevtushenko¹, D.A. Filimonov², O.S. Yevtushenko³, I.S. Yevtushenko³, Ye.A. Savchenko², A.V. Morozova²

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

² Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Husak of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

³ Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Donetsk

Use of a combined preparation Gamalate B6 in the functional and organic diseases of the nervous system in children and adults (Review of the Literature and Our Own Observations)

At the present time, functional disorders in various organic diseases of the nervous system: anxiety, latent depression, cognitive impairment, insomnia, etc. – become increasingly important. These circumstances demanded a revision of the existing routine schemes of pharmacotherapy for neuropsychiatric disorders in children and adults. The review analyzes the possibility of applying the combined GABAergic preparation Gamalate B₆ from a position of influence on the primary neurosis-like disorders, as well as on the similar conditions occurred in organic diseases of the nervous system of various etiologies. The results of the 3-year experience of using Gamalate B₆ in adults in diseases, such as tension headaches, the effects of stroke, multiple sclerosis, are presented. Emphasis is placed on the application of the drug in neuropsychiatric practice (cerebral palsy in children, attention deficit disorder). The efficacy and safety of long-term course use of the drug in the treatment of functional and organic diseases of the nervous system in children and adults were proved.

Keywords: Gamalate B₆, anxiety disorder, tension headache, effects of stroke, multiple sclerosis, cerebral palsy in children, attention deficit hyperactivity disorder.

В течение последних десятилетий все более актуальной становится проблема высокой распространенности заболеваний нервной системы у детей и взрослых. Согласно

имеющимся статистическим данным, в Украине и ряде других стран Европы отмечается рост цереброваскулярной патологии, эпилепсии, дегенеративных заболеваний, вер-

теброневрологических заболеваний, демиелинизирующей патологии, нейроинфекций, а также расширение группы невротозов и психических расстройств [1, 3, 4]. При этом на-

блюдается тенденция к уменьшению возраста дебюта неврологической патологии [5, 8]. Все чаще диагностируются нейродегенеративные заболевания, такие как мультисистемная атрофия, кортикобазальная дегенерация и др. [7]. В младенческом и детском возрасте наблюдается рост функционально-органических заболеваний нервной системы, включая церебральный паралич, последствия патологических родов с психоречемоторной задержкой, выросла частота психосоматических и неврозоподобных расстройств, разрушительных и труднокурабельных форм эпилепсии. Появилась новая глава в детской ангионеврологии – инсульты у младенцев и детей. Ожидается рост различных орфанных заболеваний, дебютирующих различными функциональными расстройствами, включая тревогу, ларвированную депрессию, головные боли, инсомнию и др. [10].

Другим важным фактом являются проблемы, с которыми сталкиваются врачи семейной медицины и педиатры, – необходимость коррекции последствий перенесенных тяжелых заболеваний – инсультов, травм, нейроинфекций, оперативных вмешательств, которые осложняются длительными цефалгиями, тревожными и фобическими расстройствами, ларвированной депрессией, когнитивными нарушениями на фоне стойкого, годами не меняющегося неврологического дефицита [32].

В настоящее время не вызывает сомнения, что одним из объединяющих звеньев многих заболеваний нервной системы являются тревожно-депрессивные расстройства [11]. В связи с этим возникает необходимость в пересмотре традиционных схем лечения нервных болезней с акцентированием внимания на своевременной коррекции данных расстройств, что требует мультидисциплинарного подхода ввиду частого сочетания органической и функциональной патологии, между которыми трудно провести демаркационную линию. Так, согласно ряду проведенных исследований, психогенные (психосоматические)

кардиалгии зачастую возникают на фоне имеющихся ИБС и кардиальной аритмии, психогенные головные боли могут развиваться на фоне резидуального (непрогрессирующего) неврологического дефицита. Психогенные миофасциальные болевые синдромы возникают на фоне стойких дегенеративных заболеваний позвоночника [31]. Уточнение этиологии тревоги, инсомнии, депрессии и других функционально-органических заболеваний необходимо для назначения рациональной фармакотерапии, поскольку подобные проявления становятся базисными в личности больного.

Тревожное расстройство представляет собой хроническое или ремиттирующее состояние, характеризующееся стойким ощущением тревоги и внутреннего напряжения, которое вызывает существенный личностный дискомфорт. Клинические проявления тревожных расстройств неспецифичны и включают в себя вегетативные нарушения (панические атаки, гипергидроз, тахикардия, тошнота, колебания АД), миофасциальные симптомы – головная боль напряжения, миалгии, дорсалгии (часто ошибочно трактуемые как остеохондроз), когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности при концентрации внимания) и др. [25].

Полученные в последнее время данные о роли нейротрансмиттерных систем в патогенезе тревожных расстройств позволили идентифицировать основные патофизиологические механизмы формирования тревоги [22]. В центральной нервной системе, как известно, основные медиаторы симптомов тревожных расстройств представлены норадреналином, серотонином, дофамином и гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) [29]. Другие нейромедиаторы и пептиды, такие как кортикотропин-рилизинг-фактор, могут также играть определенную роль [20]. Отдельные клинические проявления тревожных расстройств реализуются через сегментарный отдел периферической вегетативной нервной системы. Но в развитии тревожных расстройств имеет значение и

нарушение надсегментарных структур вегетативной нервной системы. Так, исследования с применением магнитно-резонансной томографии убедительно демонстрируют увеличение кровотока в парагиппокампальной области и снижение количества рецепторов серотонина типа 1A в переднем и заднем шве поясной извилины у пациентов с паническими атаками, имитирующими симпатоадреналовые кризы [16]. Проведенные исследования цереброспинальной жидкости у пациентов с тревожными расстройствами показывают повышение в ней уровня орексина (гипокретина) – нейромодулятора в мезолимбическом и мезокортикальном путях, отвечающего за появление психологической зависимости и развитие панических расстройств [4].

Подобные проявления регистрируются у больных с переносимыми или перенесенными органическими заболеваниями ЦНС (инсульт, рассеянный склероз, рассеянный энцефаломиелит, последствия операций на головном и спинном мозге и др.).

И все же проведенный анализ литературных данных свидетельствует об особой роли нарушения функционирования ГАМК-ергических механизмов в развитии тревожных расстройств у больных как с первичными тревожными расстройствами (психогенными или вследствие личностных особенностей), так и вторичного генеза, после перенесенных различных органических заболеваний нервной системы [27].

ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе. Согласно ориентировочным подсчетам, не менее одной трети всех нейронов ЦНС используют ГАМК в качестве основного нейротрансмиттера. Регуляторные процессы торможения, опосредованные через ГАМК, имеют существенное значение для потенцирования баланса между нейронным возбуждением и торможением, они участвуют в имманентной (временной) модуляции возбудимости нейронов, в поддержании пейсмейкерной активности во многих областях головного мозга [23, 29].

ГАМК-опосредованное нейронное ингибирование реализуется через рецепторы двух классов. Ионотропные ГАМК-А-рецепторы, имеющие в своем составе быстрые каналы для ионов хлора, отвечают за процессы быстрого и кратковременного торможения. Активация ГАМК-А-рецепторов вызывает немедленное и значительное увеличение трансмембранного транспорта ионов хлора, что приводит к неспособности нейрона сформировать потенциал действия. Доказано, что низкие концентрации ГАМК во внеклеточном пространстве могут постоянно активировать внесинаптические ГАМК-А-рецепторы для поддержания тормозного состояния, в котором нейрон менее чувствителен к возбуждающим стимулам [36, 40]. Рецепторы ГАМК-В связаны опосредованно через G-протеин с калиевыми и кальциевыми каналами, их функция заключается в формировании медленного и продолжительного ингибирующего ответа [17].

Согласно современным взглядам, за модуляцию тревоги (любой этиологии) отвечает ГАМК-ергическая нейротрансмиссия в миндалевидном теле [18]. Целый ряд исследований в модели на животных убедительно доказывает, что нарушение ГАМК-ергической нейротрансмиссии в миндалевидном теле отвечает за формирование тревожного поведения у подопытных животных. Показано, что инфузии агонистов ГАМК-рецепторов подавляют чувство страха у животных, в то время как назначение ГАМК-антагонистов имеет анксиогенный эффект [37]. Проведенные исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии свидетельствуют о снижении активности нейронов миндалевидного тела у пациентов, принимающих бензодиазепины [18, 35].

С учетом полученных сведений о роли нарушения ГАМК-ергической модуляции в развитии тревожных расстройств разработан ряд фармакологических препаратов, направленных на потенцирование активности ГАМК. Именно на дан-

ном эффекте и базируется действие большинства анксиолитических препаратов. Вальпроевая кислота, габапентин (медитан), прегабалин (лирика) и вигабатрин способствуют повышению уровня ГАМК в синапсах путем воздействия на метаболические пути [40]. Тиагабин избирательно повышает синаптическую доступность ГАМК путем блокирования ее обратного захвата [13, 37]. Вместе с тем в течение последних десятилетий для терапии тревожных расстройств в мировой практике традиционно используются бензодиазепины. Данный класс препаратов имеет наибольшую доказательную базу [35]. Механизм действия бензодиазепинов основан на аллостерической модуляции ГАМК-А-рецепторов [34]. Несмотря на доказанный терапевтический эффект, применение бензодиазепинов для коррекции тревожных расстройств имеет ряд недостатков: высокий риск развития зависимости, необходимость делать перерывы в приеме препарата, постепенное наращивание и снижение дозы, дневная сонливость. Все это приводит к тому, что использование бензодиазепинов в неврологической и общемедицинской практике остается ограниченным [14].

Таким образом, существующие традиционные схемы фармакологической терапии тревожных расстройств, несмотря на определенную клиническую эффективность, обладают рядом нежелательных эффектов, ограничивающих возможности их широкого применения. Данный факт диктует необходимость поиска новых анксиолитических препаратов, обладающих минимальным количеством побочных эффектов и относительно универсальным действием при различных вариантах тревожных расстройств. В этом контексте в последние годы все больше внимания уделяется комбинированным препаратам, влияющим на различные механизмы тормозной модуляции. Одним из таких препаратов является Гамалате-В₆.

Гамалате-В₆ представляет собой комбинированный препарат, в состав которого входят ГАМК, гамма-

амино-бета-оксимасляная кислота (ГАБОМ), магния глутамата гидробромид (МГТ) и пиридоксина гидрохлорид [30].

Помимо традиционно используемой в неврологической практике гамма-аминомасляной кислоты, в состав Гамалате-В₆ входит аналог ГАМК – гамма-амино-бета-оксимасляная кислота. Доказано, что в сравнении с ГАМК ГАБОМ имеет более выраженный тормозной эффект, вероятнее всего за счет более легкого транспорта ГАБОМ через гематоэнцефалический барьер [38]. ГАБОМ обладает умеренным противосудорожным действием и может использоваться в качестве аддитивной терапии в лечении эпилепсии.

Магния глутамата гидробромид в своей структуре содержит глутаминовую кислоту и соединение магния с бромом в форме хелата. В ГАМК-ергических нейронах глутаминовая кислота является предшественником ГАМК, образующейся с помощью фермента глутаматдекарбоксилазы [21]. Результаты исследований свидетельствуют о противосудорожном действии глутаминовой кислоты [28]. Глутаминовая кислота в виде бромида обладает доказанным профилем безопасности: установлено, что после введения его эквивалентной дозы признаков бромизма не отмечалось. По данным проведенных испытаний, МГТ оказывает положительное влияние при нарушениях сна, нейровегетативных и поведенческих расстройствах у детей [30]. Дополнительное антидепрессантное действие МГТ обусловлено ингибированием NMDA-рецепторов, протеина GSK-3 (глюкогенсинтетаза-киназа), высокий уровень которого наблюдается при ряде психических расстройств [9].

Пиридоксин (витамин В₆) является составной частью коферментов трансаминаз, необходимых для синтеза аминокислот, в том числе серотонина и ацетилхолина. Витамин В₆ способствует снижению высокого уровня гомоцистеина, который, согласно полученным в последнее время данным, ассоциируется с повышенным риском развития тре-

вожных расстройств и депрессии, особенно у лиц молодого возраста [12].

За более чем 30-летнюю историю использования Гамалате-В₆ продемонстрировал хорошую клиническую эффективность у психосоматических пациентов и практически не проявлял побочных действий или эффекта толерантности к веществу. В ходе клинических исследований в разных странах мира доказана высокая эффективность препарата в терапии фибромиалгии, головной боли напряжения, задержки умственного развития у детей [15, 30, 33].

Тем не менее, несмотря на доступность препарата в Украине в течение 5 лет, обобщенных публикаций, посвященных возможностям применения Гамалате-В₆ в неврологической и нейрорепедиатрической практике, нами не обнаружено.

В связи с этим мы приводим результаты 3-летнего (2011–2014 гг.) наблюдения за пациентами с различными по этиологии заболеваниями нервной системы, проходившими лечение на базе отделения клинической ангионеврологии ИНВХ им. В.К. Гусака НАМН Украины (65 пациентов) и Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации (40 детей).

Первую группу составили 40 пациентов с хронической головной болью напряжения. Из них 10 пациентов были детского возраста (средний возраст составил $14,0 \pm 1,8$ года, 6 девочек и 4 мальчика) и 30 взрослых пациентов (средний возраст $35,7 \pm 5,2$ года, 19 женщин и 11 мужчин). Диагноз «хроническая головная боль напряжения» выставлялся на основании критериев Международной классификации головной боли 2-го пересмотра: типичные приступы у пациентов фиксировались за период не менее 6 месяцев, не менее 15 дней в месяц и не менее 4 часов в сутки.

У наблюдаемых пациентов приступы характеризовались длительными ноющими головными болями преимущественной локализации в височных и затылочных областях, длительностью от 1 часа до суток, без аур. У 48% больных отмечалась

болезненность перикраниальных точек. Жалобы на головные боли беспокоили больных в течение 5–20 лет. Для купирования головных болей пациенты использовали цитрамон, анальгин, ибупрофен и др. (прием препаратов от 5 до 10 лет). У 5 пациентов зафиксирована абузусная головная боль.

Обследование включало доплерографию церебральных сосудов, транскраниальное дуплексное сканирование, МРТ с ангиографией головного мозга, ЭЭГ, исследование когнитивных вызванных потенциалов, связанных с событиями, тщательное соматическое обследование с общим анализом крови, исследование острофазовых показателей, трансаминаз, в ряде случаев – вирусологическое исследование (ПЦР на наличие герпесвирусов I–VI типов для исключения воспалительного процесса). В ходе проведенного клинического и параклинического обследования исключены органические причины головной боли. Оценивалась частота и длительность приступов, интенсивность цефалгии по ВАШ боли [1, 7, 24].

Пациенты принимали препарат Гамалате-В₆, содержащий магния глутамата гидробромид 75 мг, гамма-аминомасляную кислоту 75 мг, гамма-амино-бета-оксимасляную кислоту 37 мг, витамин В₆ 37 мг в рекомендованной дозе по 1 табл. трижды в день вместе с приемом пищи. Оценка характера приступов проводилась до лечения, на 7, 15, 30 и 50-й дни.

У 18 (60%) пациентов взрослого возраста до начала лечения головные боли субъективно оценивались как интенсивные (6–8 баллов по ВАШ), 9 пациентов (30%) оценивали свои боли как очень интенсивные (более 8 баллов по ВАШ). Средний балл по ВАШ в группе пациентов взрослого возраста составил $6,7 \pm 1,1$. В среднем в данной группе больных головные боли беспокоили $3,9 \pm 0,9$ дня в неделю.

У пациентов детского возраста интенсивность боли оценивалась по модифицированной лицевой шкале боли (FPS-R). Большинство детей жаловались на интенсивные

(50%, 6–8 баллов) и умеренные (30%, 4–8 баллов) головные боли, средний балл составил $6,10 \pm 0,85$. Приступы головной боли чаще всего провоцировались учебными нагрузками, их средняя частота составила $4,5 \pm 1,4$ дня в неделю.

В течение первой недели приема препарата в группе взрослых пациентов существенной динамики не отмечалось, однако в группе наблюдения детей к концу первой недели уменьшилась интенсивность и частота головных болей.

Через месяц после начала приема Гамалате-В₆ клинический эффект был достигнут у большинства пациентов обеих групп. В группе больных взрослого возраста высокая эффективность терапии отмечалась у 24 (80%) пациентов, в группе детского возраста – у 9 из 10 больных. В обеих группах фиксировалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение количества приступов: в группе больных взрослого возраста среднее количество приступов уменьшилось до $1,20 \pm 0,25$ в неделю, в группе детей – до $0,90 \pm 0,11$ в неделю. Средний балл по шкале ВАШ в группе пациентов взрослого возраста составил $5,30 \pm 0,86$, в группе пациентов детского возраста – $4,2 \pm 0,7$. У пациентов детского возраста улучшилась концентрация внимания, усидчивость, толерантность к школьным нагрузкам, что свидетельствует о наличии у препарата ноотропного эффекта. На фоне терапии препаратом Гамалате-В₆ пациенты детского возраста не нуждались в дополнительном приеме анальгезирующих препаратов, в группе взрослых пациентов потребность в приеме анальгетиков во время приступа значительно снизилась (до 2–3 раз в месяц). Пациентам с головной болью напряжения было рекомендовано продолжить прием препарата в дозе 3 табл. в сутки в течение 2 месяцев с повторными курсами приема препарата 3–4 раза в год.

Вторую группу составили 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин) преимущественно молодого возраста (средний возраст $45,0 \pm 3,7$ года), поступивших в отделение ангио-

Гамалате В6

Торговое название

Гамалате В₆

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Раствор 80 мл для приема внутрь

Состав

100 мл препарата содержат

активные вещества:

магния глютамата гидробромид 2,0 г

γ-аминомасляная кислота 2,0 г

γ-амино-β-гидроксимасляная кислота 1,0 г

пиридоксина гидрохлорид 1,0 г

вспомогательные вещества: кислота лимонная, натрия сахарин, метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), малиновая эссенция 80374, краситель Желтый «солнечный закат» FCF Е 110, сорбитол (Е 420) 70%, вода очищенная.

Описание

Вязкая жидкость оранжевого цвета, с характерным вкусом и запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний нервной системы. Психоаналептики. Психостимуляторы и ноотропы. Психостимуляторы и ноотропы другие.

Код АТХ N06B X

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Гамалате В₆ содержит в своем составе четыре компонента, три из которых являются физиологическими продуктами: γ-аминомасляная кислота, γ-амино-β-гидроксимасляная кислота и пиридоксина гидрохлорид (ГАМК, ГАБГМК и витамин В₆). Классические фармакокинетические исследования в этом случае провести невозможно из-за сложности количественного определения экзогенных и эндогенных компонентов.

Фармакодинамика

Действие препарата Гамалате В₆ обусловлено действием входящих в его состав активных веществ: аминокислот, тонизирующих функцию головного мозга, γ-аминомасляной кислоты и γ-амино-β-гидроксимасляной кислоты, слабого седативного вещества – магния глютамата гидробромид (МГТ) и кофермента витамина В₆. Препарат вызывает повышение энергетической и нейрорегуляторной активности мозга. Препарат оказывает на головной мозг нейрорегулирующее действие. Аминокислоты и витамин В₆ участвуют в метаболизме головного мозга и повышают энергетический потенциал нервных клеток.

Показания к применению

Назначается как вспомогательное средство при функциональной астении с проявлениями:

- эмоциональной лабильности
- нарушения концентрации внимания и памяти
- депрессии и астении
- снижения адаптационных способностей

Способ применения

Взрослые: внутрь по 10 мл 2–3 раза в сутки.

Продолжительность курса лечения определяет лечащий врач.

Минимальная разовая доза 10 мл.

Максимальная разовая доза 20 мл.

Эти дозы могут быть изменены по назначению врача.

Побочные действия

- возможны диспепсические расстройства

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- тяжелые поражения печени
- ишемическая болезнь сердца
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Не описаны.

Особые указания

Содержит вспомогательные вещества запрещенный краситель желтый «солнечный закат» Е 110 у детей до 18 лет, сорбитол (Е 420) оказывает умеренное послабляющее действие, метилпарагидроксибензоат (Е 218) и пропилпарагидроксибензоат (Е 216) вызывает аллергические реакции замедленного типа.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Принимая во внимание низкую токсичность препарата, вероятность отравления низкая, даже при случайном превышении терапевтической дозы.

Симптомы – усиление побочных эффектов.

Лечение – симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 80 мл препарата во флаконы из темного стекла.

По 1 флакону, мерному стаканчику вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Феррер Интернациональ, С.А.,
Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона, Испания.

Владелец регистрационного удостоверения

Феррер Интернациональ, С.А.,
Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона, Испания.

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

ТОО «Феррер Казахстан»

050026. г. Алматы, ул. Муқанова, дом 113, офис 301

Тел.: +7 (727) 356-58-10, +7 (727) 356-58-11

Моб.: +7 (777) 715 88 91

Эл. адрес: gramazanova@ferrer.com

неврологии ИНВХ им. В.К. Гусака после перенесенного ишемического инсульта, преимущественно кардиоэмболического, 1–3-месячной давности. В исследование включались пациенты с суммой баллов по модифицированной шкале Рэнкина не более 3. Базисными проявления перенесенного ОНМК были двигательные и речевые нарушения, атаксия, а также тревога, ларвированная депрессия, когнитивные нарушения, что было подтверждено нейропсихологическим исследованием. Выраженность тревоги и депрессии оценивалась по шкале HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии). Данная шкала проста в использовании, а трактовка ее результатов может проводиться специалистами любых профилей. Исходные показатели по шкале HADS-депрессия составили $9,10 \pm 0,65$ балла (субклинически выраженная), по шкале HADS-тревога – $11,50 \pm 0,89$ балла (клинически выраженная).

С учетом полученных данных пациентам назначался препарат Гамалате-В₆ в таблетированной форме по 2 табл. 3 раза в сутки. Проведенное через 1 месяц повторное нейропсихологическое исследование (включая исследование когнитивных вызванных потенциалов) показало статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня тревоги и депрессии: показатели по шкале HADS-депрессия составили $5,90 \pm 0,34$ балла (отсутствие достоверно выраженных симптомов), по шкале HADS-тревога – $7,10 \pm 1,23$ балла (субклинически выраженная). Пациентам был рекомендован дальнейший прием препарата Гамалате-В₆ в поддерживающей дозе 1 табл. 3 раза в сутки в течение 2–3 месяцев, а также повторные курсы приема препарата 2–3 раза в год.

Третью группу составили 15 пациентов в возрасте от 20 до 35 лет с диагнозом «достоверный рассеянный склероз». Диагноз соответствовал критериям Мак-Дональда (2010 г.), степень тяжести по EDSS составила $3,50 \pm 0,76$ балла. Всем пациентам проведена МРТ головного мозга с внутривенным усилением, произведена оценка проницаемости

гематоэнцефалического барьера с определением интратекального синтеза IgG. Исключена вирусная этиология. Анализ этой группы показал, что тревожные и депрессивные расстройства у подобных больных возникали при первом известии о диагнозе и после проведения интенсивной терапии (плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов, пульс-терапия солюмедролом). Больным был назначен Гамалате-В₆ 1 табл. 4 раза в сутки длительно, до 2–3 месяцев, что приводило к существенному снижению тревоги и ларвированной депрессии.

В течение последних десятилетий все более актуальной становится иная проблема – высокий уровень перинатального гипоксического поражения ЦНС у новорожденных, которое в настоящее время является ведущей патологией в детской неврологии (нейропедиатрии). Это связано с определенными успехами в репродуктивной и перинатальной технологии, такими как экстракорпоральное оплодотворение, пролонгирование патологической беременности, большая выживаемость недоношенных детей с низкой массой тела при рождении [19, 26]. В связи с этим увеличивается и риск церебральных повреждений у новорожденных, приводящих к стойким органическим заболеваниям головного мозга у детей, а в последующем – к инвалидизации. При этом речевые, когнитивные и двигательные нарушения являются симптомами, в значительной степени ухудшающими качество жизни ребенка и его социальную адаптацию [39].

Наш опыт назначения препарата Гамалате-В₆ включал 30 детей с церебральным параличом и 10 детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания:

1. Церебральный паралич у детей без судорожного синдрома: диплегическая форма – 7 чел., гемипаретическая – 8 чел., двойная гемиплегическая форма – 5 чел. вследствие перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС (в т.ч. развившийся на фоне глубокой степени недоношенности и перенесен-

ной перивентрикулярной лейкомаляции и аномалий развития мозга по данным МРТ). В данную группу вошли дети от 7 до 14 лет, страдающие церебральным параличом и по двигательному дефициту соответствующие данной форме церебрального паралича, но включены они потому, что на фоне моторного дефицита констатирован достаточно высокий интеллектуальный уровень, успехи в школе, увлеченность рисованием, работой с компьютером, однако все это сопровождалось развитием различных фобий, тревоги, неуверенности, нарушением сна, определенным комплексом неполноценности и страхом перед неустойчивостью в будущей жизни.

2. Дети с церебральным параличом и судорожным синдромом, постоянно получающие противосудорожные препараты, – 10 пациентов (6–12 лет), страдающие преимущественно двойной гемипаретической формой.

3. Дети с синдромом дефицита внимания и расторможенностью – 10 пациентов (8–15 лет).

У обследуемых детей оценка психомоторного развития проводилась согласно шкале INFANIB, оценка функции руки – по шкале MACS (Manual Ability Classification System). Уровень развития адаптивного поведения ребенка анализировался по шкале Вайнленд. Тяжесть эпилептических приступов оценивалась по шкале HASS [2].

У наблюдаемых детей первой группы в клинической картине, несмотря на различия в топике и этиологии органических поражений ЦНС, превалировала задержка психоречемоторного развития разной степени тяжести, двигательные нарушения, повышение мышечного тонуса, парезы различной степени выраженности. У всех детей оценивались данные неврологического статуса в динамике. Эффективность комплексной реабилитации оценивалась с учетом сроков становления статичности и моторики, динамики двигательных расстройств, снижения или отсутствия судорожных состояний.

Детям назначался Гамалате-В₆ по 1 табл. 3 раза в сутки курсами до 2

Гамалате В6

Торговое название

Гамалате В₆

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой

Состав

одна таблетка содержит

активные вещества:

магния глутамата гидробромида 75,0 мг

γ-аминомасляной кислоты 75,0 мг

γ-амино-β-гидроксимасляной кислоты 37,0 мг

пиридоксина гидрохлорида (вит. В₆) 37,0 мг

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, поливинилпирролидон, примогель, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный.

состав оболочки: титана диоксид (Е 171), магния карбонат, индигокармин (Е 132), эудрагит Е, камедь аравийский (Гуммиарабик), тальк пропиленгликоль, воск карнаубский, сахар.

Описание

Голубые таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний нервной системы. Психостимуляторы. Психостимуляторы и ноотропы. Психостимуляторы и ноотропы другие.

Код АТХ N06B X

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Гамалате В₆ содержит в своем составе четыре компонента, три из которых являются физиологическими продуктами: γ-аминомасляная кислота, γ-амино-β-гидроксимасляная кислота и пиридоксина гидрохлорид (ГАМК, ГАБГМК и витамин В₆). Классические фармакокинетические исследования в этом случае провести невозможно из-за сложности количественного определения экзогенных и эндогенных компонентов.

Фармакодинамика

Действие препарата Гамалате В₆ обусловлено действием входящих в его состав активных веществ: аминокислот, тонизирующих функцию головного мозга, γ-аминомасляной кислоты и γ-амино-β-гидроксимасляной кислоты (ГАМК и ГАБГМК), слабого седативного вещества – магния глутамата гидробромида (МГГ) и кофермента витамина В₆. Препарат вызывает повышение энергетической и нейрорегуляторной активности мозга. Препарат оказывает на головной мозг нейрорегулирующее действие. Аминокислоты и витамин В₆ участвуют в метаболизме головного мозга и повышают энергетический потенциал нервных клеток.

Показания к применению

Назначается как вспомогательное средство при функциональной астении с проявлениями:

- эмоциональной лабильности
- нарушение концентрации внимания и памяти
- депрессии и астении
- снижения адаптационных способностей

Способ применения

Взрослые: внутрь по 2 таблетки 2–3 раза в сутки.

Продолжительность курса лечения от 2 до 18 месяцев.

Побочные действия

- возможны диспепсические расстройства

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Не описаны.

Особые указания

Содержит вспомогательное вещество Индигокармин Е 132 запрещенный краситель у детей и подросткового возраста до 18 лет.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Принимая во внимание низкую токсичность препарата, вероятность отравления низкая, даже при случайном превышении терапевтической дозы.

Симптомы – усиление побочных эффектов.

Лечение – симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Феррер Интернациональ, С.А.,

Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона, Испания.

Владелец регистрационного удостоверения

Феррер Интернациональ, С.А.,

Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона, Испания.

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

ТОО «Феррер Казахстан»

050026. г. Алматы, ул. Муқанова, дом 113, офис 301

Тел.: +7 (727) 356-58-10, +7 (727) 356-58-11

Моб.: +7 (777) 715 88 91

Эл. адрес: gramazanova@ferrer.com

месяцев на фоне немедикаментозной реабилитации. Проводилась специальная лечебная физкультура с использованием различных тренажеров, массаж, иппотерапия, электропроцедуры и др.

У пациентов первой группы после проведенного курса лечения отмечено выраженное улучшение со стороны психоэмоциональной сферы: дети стали более коммуникабельными, эмоциональными, активнее вступали в контакт. Улучшилась концентрация внимания, качество сна. В значительной степени регрессировали тревоги и фобии.

В двигательной сфере также выявлена положительная динамика со стороны показателей моторного развития: улучшился контроль головы, повороты, сидение, вставание, ходьба, манипуляции кистей рук. Более всего была заметна положительная динамика в виде снижения мышечного тонуса: у большинства детей на фоне приема препарата тонус снизился на 1–2 балла по шкале Эшуорта по сравнению с исходными показателями.

В группе больных с церебральным параличом и эписиндромом Гамалате-В₆ назначался на фоне приема антиконвульсантов. В ходе лечения также отмечался положительный эффект: увеличилась речевая активность, появились новые слова, улучшилось понимание обращенной речи, концентрация и устойчивость внимания. За время проведения терапии не зафиксированы эпилептические приступы. У детей уменьшилась тревога, фобии, раздражительность, плаксивость. Значительно улучшились коммуникационные способ-

ности и качество сна. Со стороны биоэлектрической активности головного мозга отмечено нарастание амплитуды альфа- и бета-ритма. Клиническим проявлением подобных изменений на ЭЭГ является улучшение речевой и психической деятельности, концентрации внимания и когнитивных функций.

В группе пациентов с синдромом гиперактивности и дефицита внимания основные симптомы заболевания были представлены невнимательностью, гиперактивностью, импульсивностью и неуправляемостью. При неврологическом осмотре отмечались недостаточность тонкой моторики, нарушения координации движений и умеренная атаксия. При проведении клинико-инструментального обследования, включавшего ЭЭГ, у 4 детей выявлены различные неспецифические феномены (дизритмия, дельта-волны). Пациенты амбулаторно получали Гамалате-В₆ по 1 табл. 3 раза в сутки от 1 до 3 месяцев с месячным перерывом и дальнейшими повторными курсами 3–4 раза в год. В результате проводимого лечения отмечено улучшение поведения, коммуникационных навыков, увеличение концентрации внимания, уменьшение гиперактивности. Улучшились и показатели способности к адаптивному поведению по шкале Вайнленд: степень дезадаптации $73,5 \pm 7,3$ балла против исходных $86,4 \pm 2,3$ балла. После очередных проведенных курсов длительность ремиссии, при которой отсутствовали проявления синдрома дефицита внимания, каждый раз увеличивалась. Трехгодичное наблюдение показало эффектив-

ность данной схемы.

Во время применения препарата у обследуемых детей и взрослых не было зарегистрировано каких-либо побочных, нежелательных и внетерапевтических явлений. Таким образом, препарат Гамалате-В₆ может быть рекомендован для широкого использования в нейропедиатрической практике.

Выводы

Проведенный анализ литературных публикаций и результаты собственного исследования свидетельствуют о том, что препарат Гамалате-В₆ (содержащий магния глутамата гидробромид 75 мг, гамма-амино-масляную кислоту 75 мг, гамма-амино-бета-окси-масляную кислоту 37 мг, витамин В₆ 37 мг) обладает выраженными ноотропными, анксиолитическими и антидепрессантными эффектами у взрослых и детей. В нейропедиатрической практике препарат может использоваться для терапии головной боли напряжения, синдрома гиперактивности и дефицита внимания, как аддитивное средство у детей с церебральным параличом, сочетанным с тревожно-фобическими расстройствами и эпилептическим синдромом. У взрослых препарат Гамалате-В₆ эффективен при лечении головной боли напряжения, а также для снижения уровня тревоги при последствиях перенесенных инсультов, рассеянном склерозе. Препарат хорошо переносится, не вызывает развития толерантности, синдрома отмены и может быть использован в детском возрасте. ■

Список литературы

1. Дамбилова С.А. Биомаркеры церебральной ишемии / Дамбилова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. – СПб., 2013. – 334 с.
2. Евтушенко О.С. [и др.]. Шкалы в общей и детской неврологии / О.С. Евтушенко, Н.В. Яновская, О.Ю. Сухонослова, А.А. Омеляненко, Е.М. Фомичева [и др.]; Под ред. С.К. Евтушенко. – К.: Издатель Заславский А.Ю., 2015. – 104 с.
3. Евтушенко С.К. Сочетанная противосудорожная и иммуномодулирующая терапия труднокурабельных форм эпилепсии у детей // Вестник эпилептологии. – 2013. – №2. – С. 45–54.
4. Завалишин И.А. Основные аспекты патогенеза рассеянного склероза // Рассеянный склероз. Клиническое руководство. – М., 2011. – С. 43–72.
5. Зыков В.П. Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у детей / Под ред. В.П. Зыкова. – М., 2013. – 432 с.
6. Мищенко Т.С. Эффективность лечения мозгового инсульта в остром периоде // Новости медицины и фармации. – 2013. – №449 (5). – С. 56–59.
7. Труфанов Е.А. Начальные клинические проявления болезни Паркинсона (клиника, параклинические исследования) // Международный неврологический журнал. – 2012. – №5. – С. 75–80.

8. Пизова Н.В. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №2. – С. 62–69.
9. ElAli A. [et al.]. Mild chronic cerebral hypoperfusion induces neurovascular dysfunction, triggering peripheral beta-amyloid brain entry and aggregation // Acta neuropathologica communications. – 2013. – №1 (1). – P. 75.
10. Everson-Rose S. [et al.]. Chronic Stress, Depressive Symptoms, Anger, Hostility, and Risk of Stroke and Transient Ischemic Attack in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Stroke. – 2014.
11. Fioravanti M. [et al.]. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline // BMJ open. – 2014. – №7 (4). – P. e005090.
12. McCully K.S. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2009. – №3 (39). – P. 219–232.
13. Aneja S., Sharma S. Newer anti-epileptic drugs // Indian Pediatrics. – 2013. – V. 50, №11. – P. 1033–1040.
14. Anthierens S. [et al.]. Barriers to non-pharmacologic treatments for stress, anxiety, and insomnia: Family physicians' attitudes toward benzodiazepine prescribing // Canadian Family Physician. – 2010. – №11 (56).
15. Banfi S. [et al.]. Cyclic GABA-GABOB analogues. IV. Activity on learning and memory // Il Farmaco; edizione scientifica. – 1984. – №1 (39). – P. 16–22.
16. Chen J.J., Marsh L. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management // Therapeutic advances in neurological disorders. – 2014. – №1 (7). – P. 52–9.
17. Cryan J.F., Kaupmann K. Don't worry «B» happy!: A role for GABA B receptors in anxiety and depression // Trends in Pharmacological Sciences. – 2005. – V. 26, №1. – P. 36–43.
18. Cunha C., Monfils M.-H., Ledoux J.E. GABA(C) Receptors in the Lateral Amygdala: A Possible Novel Target for the Treatment of Fear and Anxiety Disorders? // Frontiers in behavioral neuroscience. – 2010. – 4. – P. 6.
19. Dodge N.N. Cerebral Palsy: Medical Aspects // Pediatric Clinics of North America. – 2008. – V. 55, №5. – P. 1189–1207.
20. Gafford G.M. [et al.]. Cell-type specific deletion of GABA(A) 1 in corticotropin-releasing factor-containing neurons enhances anxiety and disrupts fear extinction // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2012. – V. 109, №40. – P. 16330–16335.
21. Garattini S. Glutamic acid, twenty years later // J. Nutr. – 2000. – №4S, Suppl. (130). – P. 901S–9S.
22. Johansen J.P. Neuroscience: anxiety is the sum of its parts // Nature. – 2013. – №7444 (496). – P. 174–5.
23. Kalueff A.V., Nutt D.J. Role of GABA in anxiety and depression // Depression and Anxiety. – 2007. – V. 24, №7. – P. 495–517.
24. Kane R.L. [et al.]. Visual Analog Scale pain reporting was standardized // Journal of Clinical Epidemiology. – 2005. – №6 (58). – P. 618–623.
25. Kessler R.C. [et al.]. Epidemiology of anxiety disorders // Current Topics in Behavioral Neurosciences. – 2010. – №2 (2010). – P. 21–35.
26. Krigger K.W. Cerebral palsy: An overview // American Family Physician. – 2006. – V. 73, №1. – P. 91–100.
27. Lydiard R.B. The role of GABA in anxiety disorders // The Journal of clinical psychiatry. – 2003. – 64, Suppl. 3. – P. 21–27.
28. Meldrum B.S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology // The Journal of nutrition. – 2000. – №4S, Suppl. 130. – P. 1007S–15S.
29. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. – 2012. – P. 42–53.
30. Novell R. [et al.]. Treatment of behavioral disorders in children with mild and moderate mental deficiency: Efficacy and safety of Gamalate B₆ // Psiquis Revista de Psiquiatria Psicologia Medica y Psicomatica. – 1998. – 19 (7). – P.S.
31. Ocañez K.L.S., McHugh R.K., W. Otto M. A meta-analytic review of the association between anxiety sensitivity and pain // Depression and Anxiety. – 2010. – №8 (27). – P. 760–767.
32. Olatunji B.O., Cisler J.M., Tolin D.F. Quality of life in the anxiety disorders: A meta-analytic review // Clinical Psychology Review. – 2007. – V. 27, №5. – P. 572–581.
33. Pellegata R. [et al.]. Cyclic GABA-GABOB analogues. III – Synthesis and biochemical activity of new alkyl and acyl derivatives of 4-hydroxy-2-pyrrolidinone // Il Farmaco; edizione scientifica. – 1981. – №10 (36). – P. 845–855.
34. Roy-Byrne P.P. The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety // The Journal of clinical psychiatry. – 2005. – 66, Suppl. 2. – P. 14–20.
35. Rudolph U., Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA(A) receptor subtypes // Nature reviews. Drug discovery. – 2011. – №9 (10). – P. 685–697.
36. Sanders S., Shekhar A. Regulation of anxiety by GABA A receptors in the rat amygdala // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 1995. – №4 (52). – P. 701–706.
37. Sarup A., Larsson O.M., Schousboe A. GABA transporters and GABA-transaminase as drug targets // Current drug targets. CNS and neurological disorders. – 2003. – №4 (2). – P. 269–277.
38. Smith M.B. Methods of Non- α -Amino Acid Synthesis, Second Edition / M.B. Smith. – CRC Press. – 2013. – 242 p.
39. Straub K., Obrzut J.E. Effects of cerebral palsy on neuropsychological function // Journal of Developmental and Physical Disabilities. – 2009. – №2 (21). – P. 153–167.
40. Wong C.G.T., Bottiglieri T., Snead O.C. GABA, gamma-hydroxybutyric acid, and neurological disease // Annals of neurology. – 2003. – 54, Suppl. 6. – P. S3–S12.
41. Yamanaka A., Tsunematsu T. New approaches for the study of orexin function // Journal of Neuroendocrinology. – 2010. – V. 22, №7. – P. 818–824.

Впервые опубликована в «Международном неврологическом журнале», №5 (75), 2015 г.

Роль магния в процессах нейропротекции и нейропластичности



Е.С. Акарачкова, С.В. Вершинина
Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва

Современные представления о тесной связи сердечно-сосудистой и церебральной патологии легли в основу кардионеврологии – междисциплинарного направления терапии и профилактики цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Предотвращение возникновения и/или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций и общего функционирования являются целью терапии пациентов с ЦВЗ, основанной на фундаментальных процессах нейропластичности, нейротрофики и нейропротекции [26]. Благодаря эффектам нейропластичности и нейрогенеза мозг способен восстанавливать нормальную деятельность при различных повреждениях и заболеваниях. Эти процессы происходят путем аксонального спрутинга, при котором в неповрежденных аксонах формируются новые отростки, способные образовывать новые контакты с другими неповрежденными клетками, формируя новые нейронные пути для поддержания адекватного функционирования. Энергетический потенциал в этой ситуации является ключевым звеном перечисленных механизмов, а основным энергетическим субстратом служит аденозинтрифосфат (АТФ), в частности присутствующий в виде комплекса Mg^{2+} -АТФ [6]. Ионы магния (Mg^{2+}) наряду с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами и витаминами группы В обладают нейропротекторными и нейротрофическими свойствами. Дефицит Mg^{2+} лежит в основе гипоксического повреждения нейронов, приводящего к их гибели, поэтому проблема его коррекции у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга (ХИМ) представляет исключительный практический интерес [2].

Ключевые слова: нейропластичность, нейропротекция, нейрогенез, апоптоз, эксайтотоксичность, NMDA-рецепторы, ишемический инсульт, магний.

E.S. Akarachkova, S.V. Vershinina

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

The role of magnesium in neuroprotection and neuroplasticity

Keywords: neuroplasticity, neuroprotection, neurogenesis, apoptosis, excitotoxicity, NMDA-receptors, ischemic stroke, magnesium.

Выраженный дефицит Mg^{2+} , особенно в условиях тяжелой ишемии, требует экстренной коррекции магниевого гомеостаза, которая является неотъемлемым компонентом реанимационных мероприятий в неврологии, кардиологии, хирургии. Еще чаще в повседневной практике врачи-неврологи сталкиваются с его расстройствами у пациентов с ХИМ, что определяет необходимость применения магнийсодержащих препаратов при острой и хронической ишемии головного мозга.

Дефицит магния при острой ишемии головного мозга

Особенностью ишемического инсульта (ИИ) является быстро прогрессирующее повреждение мозговой ткани, наблюдающееся в течение первых часов заболевания. Степень повреждающего действия ишемии определяется глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. Область мозга с наиболее выраженным его снижением оказывается необратимо поврежденной уже в первые 6–8 мин. от

момента начала ишемии. В течение нескольких часов эта зона окружена ишемизированной, но жизнеспособной тканью (зона ишемической полутени или пенумбра), в которой энергетический обмен резко нарушен, однако является достаточным для поддержания структурной целостности клеток, что позволяет при быстром восстановлении перфузии ткани мозга и применении нейропротективных средств сохранить область ишемической полутени. В связи с этим нейропротекция должна быть начата как можно в



более ранние сроки после развития ИИ.

К основным терапевтическим стратегиям при остром ИИ относятся реперфузия, нейропротекция, профилактика и восстановление [26]. Нейропротекция включает в себя защиту не только нейронов, но и других клеток, деятельность которых страдает при ишемии (астроциты, олигодендроциты, микроглия). Поиск нейропротекторов ведется постоянно, хотя далеко не все из изученных препаратов продемонстрировали свою высокую эффективность. К перспективным мерам нейропротекции в остром периоде ИИ относятся краниальная гипотермия, внутривенное введение альбумина и сульфата магния [30].

Учитывая, что при остром ИИ (как и при инфаркте миокарда) развивается тяжелый энергодефицит, приводящий к гибели клеток, изучение возможности применения Mg^{2+} – активатора синтеза АТФ, стабилизатора клеточной мембраны, природного антагониста Ca^{2+} и NMDA-рецепторов, сохраняет свою актуальность [39]. Физиологическая стимуляция NMDA-рецепторов способствует выживанию нейронов, стимулируя нейротрофические и нейропластические процессы. В то же время избыточная активация NMDA-рецепторов, наоборот, оказывает пагубное влияние на клетки мозга. NMDA-рецепторы блокируются ионами магния и реагируют на глутамат только при удалении ионов Mg^{2+} [23]. При дефиците Mg^{2+} рецепторы глутамата возбуждаются, ток ионов Ca^{2+} в нейроны усиливается, потенцируется развитие эксайтоксичности. Ионы Mg^{2+} являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, контролируют работу потенциалзависимых ионных каналов для Ca^{2+} , Na^+ , K^+ [2].

В острой фазе ИИ дефицит магния в крови достигает критических значений. Глобальная ишемия мозга приводит к дисфункции глутаматных рецепторов в коре. На фоне их гиперактивации увеличивается содержание внутриклеточного

кальция, который в свою очередь приводит к запуску апоптоза и гибели нейронов (эксайтоксический каскад). И если в норме при избытке глутамата включается сигнал обратной связи, направленный на снижение его секреции, то при ишемии происходит повреждение элементов нейрональных сетей, что приводит к неконтрольному выбросу нейромедиатора, избыток которого концентрируется вокруг уже погибших клеток и стимулирует апоптоз у еще сохранных нейронов. В случае прогрессирования процесса происходит постепенное расширение зон пенумбры и некроза. Обширное повреждение клеток, наблюдающееся в зоне пенумбры, приводит к набуханию нейронов и их последующей деструкции вследствие массивной стимуляции NMDA-рецепторов.

Гиперактивность NMDA-рецепторов в зоне пенумбры наблюдается и при других патологических процессах – травматическом поражении головного мозга или медленнотекущих нейродегенеративных заболеваниях, что является пусковым моментом образования свободных радикалов и прочих процессов, сопровождающихся массивным апоптозом. Перевозбуждение и последующая гибель нейронов за счет повышения проницаемости клеточных мембран для ионов Ca^{2+} , протекающие на фоне уменьшения митохондриального пула Mg^{2+} и повышения уровня свободного цитозольного Mg^{2+} в нейроне, являются признанными маркерами начала каскада апоптоза [26, 35].

Таким образом, магний воздействует на несколько параллельных молекулярных каскадов (глутаматные рецепторы, энергетический обмен, апоптоз и сигнальные каскады нейротрофических факторов), участвующих в регенерации и защите нервной ткани, нормализует работу системы гемостаза. У пациентов с острым ИИ магниевый дефицит определяет высокую смертность, так как, кроме перечисленных механизмов, играет важную роль в развитии острого коронарного синдрома и нарушений сердечного ритма [38].

Для коррекции дефицита магния при ургентных состояниях применяют сульфат магния, являющийся эффективным источником ионизированного Mg^{2+} с установленным профилем безопасности и эффективности. В исследовании FAST-MAG (The Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium) было установлено, что введение 4 г Mg (20 мл 20% $MgSO_4$) достаточно эффективно при начале лечения в первые 12 ч. от развития ИИ. При этом никаких серьезных нежелательных явлений терапии выявлено не было. Это исследование показало, что внутривенное введение препарата, применяемого в широком диапазоне доз, является целесообразным и безопасным, и, более того, оно создает основу для начала восстановительной терапии [29, 30].

Важно, что проведенное до госпитализации внутривенное введение препаратов магния в течение первых решающих часов развития ИИ может быть эффективным в прекращении или замедлении ишемического каскада у большинства пациентов. Это особенно важно в случаях, когда применение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена не может быть осуществлено в связи с задержкой госпитализации. Внутривенное введение сульфата магния быстро повышает концентрацию сывороточного магния до потенциально терапевтического уровня, легко осуществимо, хорошо переносится и не оказывает выраженных гемодинамических эффектов у пациентов с острым ИИ [25].

Внутривенное введение сульфата магния внесено в ряд документов, касающихся стандартов оказания специализированной медицинской помощи больным с субарахноидальным кровоизлиянием, транзиторными церебральными ишемическими приступами и внутримозговым кровоизлиянием.

Применение сульфата магния на догоспитальном этапе у больных с ИИ обеспечивает мозг потенциально защитными агентами в первые минуты после начала инсульта и создает основу для дальнейшей те-

рапии. В последующем включение в терапевтические схемы лекарственных форм биоорганического магния для перорального применения позволяет добиваться положительных клинических результатов уже на 1–2-е сутки [5, 35].

Дефицит магния при ХИМ

Алиментарный дефицит магния значительно повышает риск развития артериальной гипертензии, что объясняется участием магния в механизмах регуляции артериального давления и его антагонизмом по отношению к ионам кальция на клеточном уровне. Этот естественный антагонизм при дефиците магния значительно утрачивает свою эффективность, что определяет внутриклеточное накопление кальция, которое приводит к активации фагоцитов, дальнейшему открытию кальциевых каналов, активации NMDA-рецепторов и ренин-ангиотензиновой системы, усилению свободнорадикального окисления, а также повышению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и может способствовать дальнейшему прогрессированию артериальной гипертензии и других сосудистых нарушений [13, 24]. Европейское эпидемиологическое исследование по сердечно-сосудистым заболеваниям позволило определить гипомagneмию как важный фактор риска смертности от ИИ и сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Концентрация магния в плазме крови ниже 0,76 ммоль/л рассматривается как значимый фактор риска возникновения ИИ и инфаркта миокарда.

Снижение содержания магния в тканях, наблюдаемое по мере старения, также связано с усиленным образованием свободных радикалов и последующим тканевым воспалением, что лежит в основе не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и остеоартрита, остеопороза, болезни Альцгеймера, инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД) [12].

Патогенетической основой любого терапевтического и реабилитационного мероприятия у пациента с ХИМ является поддержание энер-

гообеспечения нервной ткани. Применение препаратов магния способствует вазопротекции, снижению уровня липидов в крови, что ограничивает прогрессирование атеросклеротического поражения, при этом снижается чувствительность эндотелиоцитов к вазоконстрикторным воздействиям, восстанавливается нормальная сосудистая реактивность и артериальное давление. У пациентов с распространенным атеросклерозом периферических артерий имеет место низкий уровень магния в сыворотке крови, что указывает на необходимость коррекции концентрации магния [10].

Негативным последствием дефицита магния является повышенная агрегация тромбоцитов и увеличение риска атеротромботических осложнений. На фоне дефицита магния дисбаланс Ca^{2+}/Mg^{2+} приводит к избыточному тромбообразованию. На клеточном уровне Mg^{2+} сдерживает образование артериального тромба путем ингибирования активности тромбоцитов, тем самым потенцируя антитромботические эффекты ацетилсалициловой кислоты и позволяя минимизировать ее дозу. Синергичный эффект достигается при комбинировании магнийсодержащих препаратов и пентоксифиллина или лекарственных растений с антиагрегантным эффектом (экстракт гинкго билоба и т.д.) [2].

На течение ХИМ негативно влияют инсулинорезистентность и СД. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что дефицит магния определяет повышенный риск развития нарушения толерантности к глюкозе и, в последующем, СД. Существует достоверная обратная связь между потреблением магния и риском развития диабета [7, 19]. Практически у всех больных диабетом отмечается гипомagneмиия, из них у 30% – дефицит магния [22]. У пациентов со 2-м типом СД доказано достоверное снижение внутриклеточного ионизированного Mg^{2+} и реципрокное повышение Ca^{2+} по сравнению с лицами, не страдающими диабетом. Гипергликемия и гиперинсулинемия способствуют повышенной экскреции магния с

мочой, что в свою очередь истощает его запасы в организме и служит кофактором развития инсулинорезистентности. Воспаление и окислительный стресс, повреждающие клеточные мембраны, при дефиците магния определяют вероятность развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома [18].

Восстановление внутриклеточной концентрации магния сопровождается повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и снижением уровня гликемии. Магний, соединяясь с инсулином, переводит гормон в активное состояние, тем самым модулируя трансмембранный транспорт глюкозы в мышцы, гепатоциты, нейроны, клетки плаценты и другие энергоемкие, насыщенные митохондриями клетки организма, что препятствует формированию инсулинорезистентности.

Магний поступает в организм с пищей и водой. Средняя суточная потребность взрослого человека составляет 300–400 мг магния. При составлении рекомендаций по питанию следует учитывать не только количественное содержание магния в продуктах питания, но и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зеленый лук и т.д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т.д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает. Поэтому летом, когда в меню много свежих фруктов, овощей и зеленolistных пищевых растений, частота встречаемости и глубина дефицита магния уменьшается. Следует уделять большое внимание составу потребляемой воды. Применяемые методы очистки питьевой воды неблагоприятно влияют на баланс эссенциальных микроэлементов. В то же время в природе существуют богатые магнием минеральные воды: Баталинская; воды Донат; Пятигорская, Лысогорской скважины; воды курорта Кука, скважины №27; крымский и кисловодские нарзаны [2, 8].



Превентивное назначение магнийсодержащих препаратов предотвращает развитие таких осложнений диабета, как диабетическая стопа, полинейропатии, диабетическая катаракта, ретино-, нефропатия и пр. Пациенты с СД и инсулинорезистентностью, цереброваскулярными расстройствами нуждаются в проведении длительных курсов терапии, для которых наиболее пригодными являются органические соли магния (пидолат, оротат, цитрат магния), которые в свою очередь значительно повышают усвоение магния из желудочно-кишечного тракта тканями, обеспечивают повышение его биодоступности [2].

У пациентов с ХИМ невозможно игнорировать проблему коморбидных эмоционально-аффективных расстройств, присоединение которых увеличивает риск смертности, способствует возникновению значимых нарушений активности в повседневной жизни, снижению когнитивных функций, ухудшает течение сопутствующих соматических заболеваний [27]. Установлено, что депрессия является независимым фактором риска инсульта, особенно ишемического [20, 21]. Наличие умеренной или тяжелой депрессии ассоциировано с повышенным риском (в 1,2–4,5 раза) развития ИБС [11], повышением в 2–2,8 раза риска развития сердечной недостаточности [9, 40], повышением риска развития СД 2-го типа на 23–38% [14, 17]. Наличие тревожного расстройства ассоциировано с повышением риска развития ИБС в 1,3–4 раза [15, 28]. Подобное негативное влияние

аффективных расстройств объясняется дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с повышенным уровнем симпатико-адреналовой активности, которая обуславливает нарушение сердечного ритма; увеличение артериального давления; повышенный риск тромбообразования; ишемию миокарда; рост уровня холестерина в крови и более высокий риск развития атеросклероза вследствие нарушенного метаболизма липидов (повышение содержания свободных жирных кислот и продукции стероидов при снижении утилизации глюкозы) [33, 34, 36, 37].

Изменения, возникающие при ИИ и депрессии, имеют ряд сходных черт и способны потенцировать друг друга. Присоединение депрессии к сосудистому поражению головного мозга неизбежно приводит к углублению когнитивных расстройств (отмечаются замедление скорости психомоторных реакций, трудности концентрации внимания, нарушения памяти, страдают спонтанная активность, программирование и контроль за выполнением заданий) [3]. В связи с этим ряд антидепрессантов (эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин) включен в стандарты лечения больных с ИИ. Важно также отметить, что препараты магния обладают анксиолитическим и антидепрессивным эффектами, по выраженности нередко сопоставимыми с таковым у бензодиазепинов и трициклических антидепрессантов. Это позволяет включать магнийсодержащие препараты в длительную (продолжительностью до 1 года) комплексную терапию постинсультных тревож-

ных и депрессивных расстройств [1, 16, 31].

В заключение следует подчеркнуть, что нейротрофика, нейропластичность и нейрогенез – фундаментальные биологические процессы, постоянно протекающие в нервной системе. Несмотря на разнообразие этиологических факторов и клинических проявлений заболеваний нервной системы, патологические процессы по своим патофизиологическим механизмам имеют много сходного, итогом чего является смерть клеток по типу некроза или апоптоза. Своевременное и комплексное блокирование патологических каскадов уменьшает нейрональные потери, тем самым определяя реализацию нейропротекции. Своевременная стимуляция механизмов нейропластичности и процессов нейрогенеза ведет к структурной и функциональной репарации нервной ткани, что является залогом быстрой и успешной клинической реабилитации. Достаточно перспективны хорошо изученные и безопасные фармакологические вмешательства, действие которых максимально близко к естественным биологическим механизмам и не приводит к угнетению процессов нейропластичности [26]. Поэтому широкое применение органических солей магния обусловлено их универсальным множественным влиянием на процессы нейро-, вазопротекции и нейропластичности, что в целом и составляет неотъемлемую часть терапевтических и профилактических мероприятий как у пациентов, так и лиц, находящихся в группе риска развития цереброваскулярной патологии [4]. ■

Список литературы

1. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Магне-В₆ в лечении синдрома вегетативной дистонии. Лечение нервных болезней. – 2003; 4: 2: 10: 30–32.
2. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 223.
3. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. Трудный пациент. – 2010; 10: 21–26.
4. Есин Р.Г., Тахавиева Ф.В., Токарева Н.В. и др. Инсульт: диагностика, лечение, реабилитация, профилактика. Руководство для врачей. – Казань: ИИЦ УДП РТ, 2011. – 272.
5. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304.
6. Марри Р., Греннер Д., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2 томах. – Т. 2. Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – 415.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312.
8. Шварков С.Б., Акарачкова Е.С. Коррекция энергетического и электролитного баланса препаратами магния и пиридоксина при неврологических заболеваниях. Медицинские технологии. – 2007; 31: 2–17.

9. Abramson J, Berger A., Krumholz H.M., Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. Arch Intern Med. – 2001; 161: 1725–1730.
10. Amighi J, Sabeti S., Schlager O. et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. Stroke. – 2004; 35: 1: 22–27.
11. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Circulation. – 2000; 102: 1773–1779.
12. Barbagallo M., Belvedere M., Domingez L.J. Magnesium homeostasis and aging. Magnes Res. – 2009; 22: 4: 235–246.
13. Blache D., Devaux S., Joubert O. et al. Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats. Free Rad Biol Med. – 2006; 41: 277–284.
14. Brown L., Majumdar S., Newman S. et al. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. Diabetes Care. – 2005; 28: 1063–1067.
15. Eaker E., Sullivan L., Kelly-Hayes M. et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study. Psychosom Med. – 2005; 67: 692–696.
16. Eby G. 3rd, Eby K. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. Med Hypotheses. – 2010; 74: 4: 649–660.
17. Golden S., Williams J., Ford D. et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care. – 2004; 27: 429–435.
18. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev. – 2006; 22: 471–476.
19. He K., Liu K., Daviglus M. et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation. – 2006; 113: 1675–1682.
20. Jonas B., Mussolino M. Symptoms of Depression as a Prospective Risk Factor for Stroke. Psych Med. – 2000; 62: 463–471.
21. Larson S., Owens P., Ford D., Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. Stroke. – 2001; 32: 9: 1979–1983.
22. Longstreet D., Heath D., Panaretto K., Vink R. Correlations suggest low magnesium may lead to higher rates of type 2 diabetes in Indigenous Australians. Rural Remote Health. – 2007; 7: 4: 843–850.
23. Lyden P., Wahlgren N. Mechanisms of action of neuroprotectants in stroke. J. Stroke Cerebrovasc Dis. – 2000; 9: 6 Pt 2: 9–14.
24. Mazur A., Maier J., Rock E. et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. Arch Biochem Biophys. – 2007; 458: 48–56.
25. Muir K., Lees K. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. Stroke. – 1998; 29: 5: 918–923.
26. Muresanu D. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives. J. Neurol Sci. – 2007; 257: 1–2: 38–43.
27. Musselman D., Betan E., Larsen H., Phillips L. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. Biol Psychiatry. – 2003; 54: 317–329.
28. Rutledge T., Reis S., Olson M. et al. History of anxiety disorders is associated with a decreased likelihood of angiographic coronary artery disease in women with chest pain: the WISE study. J. Am Coll Cardiol. – 2001; 37: 780–785.
29. Saver J., Kidwell C., Eckstein M., Starkman S. FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. Stroke. – 2004; 35: 5: 106–108.
30. Saver J. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. Therapies that target the brain in stroke patients will increasingly complement and enhance traditional vasotherapeutics. Rev Neurol Dis. – 2010; 7: Suppl 1: 14–21.
31. Scharbach H. Anxiété et Magne-B₂. Vie Med. – 1988; 17: 867–869.
32. Schimatschek H., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. Magnes Res. – 2001; 14: 4: 283–290.
33. Special Supplement on Depression and Heart Disease. Psychosomatic Medicine. – 2005; 67: 1–73.
34. Strik J., Honig A., Lousberg R. et al. Efficacy and Safety of Fluoxetine in the Treatment of Patients With Major Depression After First Myocardial Infarction: Findings From a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Psychosomatic Medicine. – 2000; 62: 783–789.
35. Suter P. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke. Nutr-Rev. – 1999; 57: 3: 84–88.
36. Swenson J., Doucette S., Fergusson D. Adverse cardiovascular events in antidepressant trials involving high-risk patients: a systematic review of randomized trials. Can J. Psychiatry. – 2006; 51: 14: 923–929.
37. Taylor C., Youngblood M., Catellier D. et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. ENRICH trial. Arch Gen Psychiatry. – 2005; 62: 792–798.
38. Tong G. Magnesium deficiency in critical illness. J. Intensive Care Med. – 2005; 20: 1: 3–17.
39. Vink R., Cook N., van den Heuvel C. Magnesium in acute and chronic brain injury: an update. Magnes Res. – 2009; 22: 3: 158–162.
40. Williams S., Kasl S., Heiat A. et al. Depression and risk of heart failure among the elderly: A Prospective Community-Based Study. Psychosomatic Medicine. – 2002; 64: 6–12.

Впервые опубликовано в «Журнале неврологии и психиатрии», №2, 2013 г., стр. 80–83.



Поражение нервной системы при сахарном диабете: точка зрения невролога



О. В. Колоколов – д.м.н.
ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов

Приведены современные представления о диабетической невропатии (ДН) как о комплексе клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и (или) автономных нервных волокон в результате сахарного диабета. Даны рекомендации для врачей, которые позволяют своевременно выявить диабетическое поражение нервной системы и (или) сосудов головного мозга у пациентов. Рассмотрены направления лечения ДН.

Ключевые слова: актуальная тема, диабетическая невропатия, диабетическое поражение нервной системы, диагностика, профилактика, сахарный диабет.

O.V. Kolokolov

Affection of nervous system in diabetes mellitus: neurologist's point of view

The article gives modern ideas of diabetic neuropathy (DN) as a complex of clinical and sub-clinical syndromes. Each of them is characterized by diffusive or focal affection of peripheral and/or autonomous nerve fibers as a result of diabetes mellitus. The guidelines for doctors which allow to timely reveal diabetic affection of nervous system and/or cerebral vessels in patients, were given. Directions of DN treatment were considered.

Keywords: diabetic neuropathy, diabetic affection of nervous system, diagnostics, prevention, diabetes mellitus.

Актуальность изучения сахарного диабета (СД) как важной медико-социальной проблемы обусловлена значительной распространенностью этого заболевания, являющегося одной из ведущих причин инвалидности и смертности населения. По мнению экспертов ООН, «диабет является хроническим, изнурительным, требующим больших расходов и сопровождающимся тяжелыми осложнениями заболеванием, которое создает большую угрозу для семей, государств-членов и всего мира» [1].

Всемирная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) констатирует ежегодный значительный рост распространенности СД, достигшей среди взрослого населения в 2015 г. уровня 8,8% (415 млн. человек), и прогнозирует дальнейшее увеличе-

ние числа больных СД – до 642 млн. человек к 2040 г. По данным IDF, во всем мире число случаев смерти вследствие СД в 2015 г. составило 5 млн. В Российской Федерации, по оценке экспертов IDF, распространенность СД в 2015 г. достигла 11,1% (12 млн. человек), вследствие СД в 2015 г. умерло 186 тыс. граждан РФ [2].

Эти цифры существенно отличаются от данных, полученных отечественными исследователями. Согласно Государственному регистру СД, по состоянию на 01.01.2015 г. условная распространенность СД в РФ рассчитана как $3113,9 \times 10^{-5}$ (4 млн. человек), а смертность – $47,65 \times 10^{-5}$ [3]. Результаты исследования NATION свидетельствуют о том, что распространенность СД в 2015 г. среди взрослого населения РФ составила 5,4%, причем, что крайне важно, 54% обследованных

не ведали, что были больны. Очевидно, что эти пациенты получали лечение по поводу диагнозов иных заболеваний или не обращались за медицинской помощью вовсе [4].

Согласно определению экспертов в области эндокринологии, сахарный диабет представляет собой группу болезней обмена, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции и (или) действия инсулина. Хроническая гипергликемия при СД приводит к поражению органов и систем организма [5]. Наибольшее клиническое значение имеет нарушение зрения, функции почек, нервной и сердечно-сосудистой систем.

Классификацией ВОЗ предусмотрено выделение первого и второго типов СД, других специфических типов и гестационного СД.

Развитие СД 1-го типа в настоящее время связывают в основном с деструкцией β -клеток поджелудочной железы, что обычно приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности. СД 2-го типа считают мультифакторным заболеванием. По мнению специалистов, патологический процесс не ограничивается нарушением функции клеток поджелудочной железы, в него вовлекаются желудок, толстый и тонкий кишечник, печень, почки; имеют значение нарушение функции нейротрансмиттеров и развитие иммунного воспаления. СД 2-го типа может протекать с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без таковой. К другим специфическим типам СД относят: 1) генетические дефекты функции β -клеток; 2) генетические дефекты действия инсулина; 3) заболевания экзокринной части поджелудочной железы; 4) эндокринопатии; 5) СД, индуцированный лекарственными или химическими веществами; 6) инфекции; 7) необычные формы иммунологически опосредованного СД; 8) другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД. Среди ситуаций, когда СД может быть индуцирован лекарственными препаратами или химическими веществами, актуальным с точки зрения невролога следует отметить прием никотиновой кислоты, глюкокортикоидов, α -адреномиметиков, β -адреномиметиков, β -адреноблокаторов, тиазидов, менее часто в практике невролога может наблюдаться СД, индуцированный тиреоидными гормонами, диазоксидом, дилантином, пентамидином, вакопом, α -интерфероном, препаратами для лечения ВИЧ. Описан посттрансплантационный СД. Заслуживает внимания информация о том, что СД может сочетаться с генетически детерминированными заболеваниями нервной системы (атаксия Фридрейха, хорей Гентингтона, митоническая дистрофия Штейнерта) и хромосомными болезнями

(синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Прадера-Вилли, синдром Тернера). Ассоциированы с СД синдром Лоренса-Муна-Бидля, синдром Вольфрама, порфирия и некоторые другие заболевания [5–8].

В основе развития клинических проявлений осложнений СД лежат микроангиопатии и макроангиопатии. К диабетическим микроангиопатиям относят ретинопатию и нефропатию. Развитие диабетических макроангиопатий, способствуя прогрессированию атеросклероза, приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний артерий нижних конечностей и, что особенно важно для неврологов, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Перечисленные выше заболевания не являются непосредственными осложнениями СД, однако именно СД приводит к их раннему развитию, усугубляет тяжесть, ухудшает течение, видоизменяет их клинические проявления [8, 9].

Наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями, контроль за которыми обязательно необходим при СД, считают ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и хроническую сердечную недостаточность. Сочетание их с СД увеличивает риск развития нарушений мозгового кровообращения (НМК), в т.ч. прогрессирования хронических форм НМК и развития повторных острых НМК (ОНМК) [5, 10].

Отдельного внимания заслуживает поражение нервной системы, непосредственно связанное с СД, для обозначения которого наиболее часто в медицинской литературе используют термин «диабетическая невропатия». Однако трактовка его в зарубежной и отечественной медицинской литературе, в работах эндокринологов и неврологов может значительно отличаться [11–15]. С точки зрения отечественных эндокринологов, диабетическая невропатия (ДН) представляет собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффуз-

ным или очаговым поражением периферических и (или) автономных нервных волокон в результате СД. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) рассматривается в рамках клинических проявлений ЦВЗ [5].

Состояния, характеризующиеся сочетанным вовлечением периферической нервной системы (ПНС) и опорно-двигательного аппарата в виде прогрессирующей деструктивной артропатии с поражением одного или нескольких суставов, называют диабетической нейроостеоартропатией.

Под наименованием «синдром диабетической стопы» подразумевают патологические изменения ПНС, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу, или развитие язвенно-некротических процессов и гангрены стопы.

Кардиоваскулярная автономная невропатия (КАН), являющаяся одной из форм вегетативной ДН, представляет собой нарушение регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной системы (ВНС), что может привести к летальному исходу. Частота развития КАН у больных СД составляет около 25% [16, 17].

Для врачей общей практики и участковых терапевтов, непосредственной задачей которых является выявление и наблюдение больных СД, важно своевременно заподозрить диабетическое поражение нервной системы и (или) церебральных сосудов, поскольку распознавание этой патологии именно в ранние сроки позволяет провести коррекцию лечения и избежать серьезных осложнений, опасных для жизни пациента. Однако выполнение такой задачи может вызвать затруднения, поскольку симптомов и признаков, специфичных для диабетического поражения нервной системы, не существует, а для детальной оценки неврологического статуса требуются специальные навыки. Роль невролога в



скрининге неврологической патологии у больных СД окончательно не определена. Эндокринологи активно апробируют альтернативные рутинному неврологическому осмотру способы скрининга с использованием микрофиламентов, камертона, конфокальной микроскопии роговицы и другие [5, 18].

В помощь докторам амбулаторно-поликлинических учреждений рекомендуют использовать простые скрининговые диагностические шкалы, среди которых шкала симптомов невропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS), Мичиганский опросник для скрининга невропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), шкала невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS), визуально-аналоговая шкала (ВАШ) для оценки болевого синдрома.

С точки зрения неврологов, с целью скрининга осложнений, связанных с патологией ПНС, во время визита к доктору больного СД необходимо расспросить о наличии таких жалоб, как боль, стойкие нарушения чувствительности, слабость в одной или нескольких конечностях; нарушение ходьбы и неустойчивость. Нужно помнить о возможном нарушении функции отдельных черепно-мозговых нервов (ЧМН) или спинномозговых нервов (СМН), проявляющемся жалобами на двоение перед глазами, онемение и (или) асимметрию лица, нарушение глотания, стойкие нарушения чувствительности в виде полос на туловище или конечностях.

Жалобы на снижение памяти, повышенную утомляемость, снижение переносимости умственных и физических нагрузок, нарушение равновесия и координации у больных СД в отсутствии коморбидной патологии должны настораживать в отношении поражения ЦНС, ассоциированного с СД.

Увеличивают вероятность развития неврологических осложнений сведения анамнеза, указывающие на: 1) несвоевременность диагностики СД; 2) эпизоды угне-

тения или нарушения сознания, включая коматозные состояния; 3) коморбидные заболевания ПНС и ЦНС; 4) низкую приверженность лечению; 5) использование перечисленных выше лекарственных препаратов, способствующих развитию или усугублению клинических проявлений СД.

Для того, чтобы диагностировать автономную (вегетативную) ДН, необходимо расспросить пациента о симптомах, связанных с нарушением функции сердца, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, потоотделения, сексуальной функции [5, 8, 16, 17].

Не менее сложно решаемая задача может возникнуть в практике невролога при обращении к нему пациента с симптомами и признаками поражения ПНС неуточненной этиологии. Безусловно, одной из первых и основных этиологических версий развития полиневропатии, наряду с воздействием алкоголя, неврологи всегда выдвигают заболевание СД, однако период времени до установки диагноза СД и назначения адекватного лечения может быть весьма длительным. Поводом для обращения пациентов к неврологам нередко служат жалобы, характерные для поражения ПНС (боль и онемение, нарушение функции ходьбы). При объективном осмотре специалисты обнаруживают у них соответствующие признаки: нарушение чувствительности и (или) двигательных функций, угнетение рефлексов, атрофию мышц и другие. Нередко неврологи «случайно» выявляют клинические симптомы и признаки невропатии при активном осмотре в тех случаях, когда поводом для обращения пациента являются иные, не связанные с поражением ПНС жалобы, например, головная боль, эпизоды угнетения или нарушения сознания, снижение памяти и другие. В некоторых случаях неврологи вынуждены проводить дифференциальную диагностику на протяжении нескольких месяцев или даже лет, исключая разные причины поражения ПНС, время

от времени возвращаясь к версии о СД.

Косвенными доказательствами диабетической невропатии могут быть: 1) хронологически связанные события (развитие симптомов поражения ПНС одновременно или после дебюта клинических проявлений или диагностики СД); 2) позитивный «ответ» на терапию, назначенную по поводу СД в виде регресса неврологических нарушений; 3) достоверное исключение иных причин поражения ПНС.

Особую сложность представляют ситуации, когда версия невролога о диабетическом поражении нервной системы является обоснованной (и нередко впоследствии подтверждается), но диагноз СД эндокринологом еще не установлен и больного продолжают наблюдать по поводу нарушенной толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак.

Не завершена дискуссия в отношении диагноза диабетической энцефалопатии (ДЭ). Как отдельная нозологическая форма неврологических осложнений при СД она была описана R. De Jong в 1950 г. В дебюте ДЭ обычно проявляется жалобами на общую слабость, головную боль, постоянную повышенную утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональную лабильность и тревожность. Очаговая симптоматика тика при ДЭ складывается из глазодвигательных расстройств (анизокория, нарушения конвергенции), пирамидной недостаточности, расстройства равновесия и координации и, что особенно важно, прогрессирующей когнитивной недостаточности [19–22].

В настоящее время энцефалопатия, ассоциированная с СД, не упоминается в МКБ за исключением рубрики E16.1 Другие формы гипогликемии – «Энцефалопатия после гипогликемической комы». В ряде зарубежных и отечественных публикациях термины «диабетическая энцефалопатия» и «диабетическая центральная невропатия» используют в качестве синонимов для обозначения диабетического

поражения ЦНС, а говоря о «диабетической невропатии» имеют в виду поражение ПНС при СД. В других литературных источниках употребление названия «диабетическая невропатия» подразумевает любые проявления поражения центральной и (или) периферической нервной системы, ассоциированные с СД, и предполагает выделение центральной и периферической форм [11, 12, 19, 21, 23].

Чрезвычайно важным для разработки мероприятий по профилактике и лечению диабетического поражения нервной системы является понимание патогенеза СД и его осложнений. Очевидно, что именно хроническая гипергликемия при СД является ключевым патогенетическим механизмом, устранение которого позволяет надеяться на предотвращение осложнений СД. Однако не во всех случаях интенсивный контроль и коррекция уровня глюкозы в крови позволяет добиться полного устранения метаболических и сосудистых нарушений, возникших вследствие СД, и значительного уменьшения выраженности клинических проявлений невропатии, микроангиопатии и макроангиопатии.

Большинство специалистов в области биохимии представляют патогенез ДН как многостадийный процесс, включающий в себя: 1) активацию полиолового пути утилизации глюкозы, что приводит к накоплению в нервной ткани сорбитола и снижению активности протеинкиназы С; 2) неэнзиматическое гликозилирование белков; 3) нарушение обмена жирных кислот (в первую очередь дигомо-γ-линоленовой и арахидоновой); 4) нарушение синтеза нейротрофных факторов и (или) их рецепторов; 5) оксидативный стресс [11, 14, 24].

С точки зрения нейрофизиологов, в основе клинических проявлений поражения ПНС любой этиологии, в том числе при СД, лежат универсальные механизмы: атрофия и дегенерация аксона и сегментарная демиелинизация, что при обследовании может быть обнаружено соответственно в виде

нарушения амплитуды и длительности М-ответа на стимуляцию нервов (аксонопатия) и снижения скорости проведения нервного импульса вплоть до развития полной блокады (миелинопатия). При СД эти механизмы могут сочетаться, однако ведущим является аксональное повреждение.

Согласно современным представлениям, важной особенностью ДН является то, что на ранних этапах развития СД повреждение нервных волокон может быть обратимым. Вместе с тем ДН считается самым частым осложнением СД и нередко является причиной нетрудоспособности, ранней инвалидизации и смерти пациентов. Сведения о частоте поражения ПНС при СД значительно варьируют (от 15% до 100%), что, очевидно, зависит от выбора метода диагностики. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) частота выявления невропатии при СД составляет 70–90%, причем к моменту определения диагноза СД не менее чем у 25% больных уже имеются клинические проявления невропатии. Частота поражения ПНС при СД зависит от длительности, тяжести заболевания, возраста пациентов [5, 13].

Принято выделять три стадии ДН: доклиническую, клинических проявлений и осложнений. Впрочем, это деление носит весьма условный характер. Максимальный риск развития ДН имеют больные СД 1-го типа с декомпенсацией углеводного обмена спустя 3 года от дебюта заболевания, а больные СД 2-го типа – с момента диагностики заболевания [5].

Систематизация клинических форм ДН оказалась весьма сложной задачей, наиболее емкой и удобной среди них представляется классификация диабетического поражения ПНС, предложенная D.A. Greene, M.J. Brown (1987) [25]:

- I. Симметричная дистальная невропатия.
 1. Смешанная моторно-сенсорно-вегетативная невропатия.
 2. Преимущественно сенсорная невропатия:

- 1) с преимущественным поражением толстых волокон;
 - 2) с поражением толстых и тонких волокон;
 - 3) с преимущественным поражением тонких волокон.
3. Преимущественно моторная невропатия.
 4. Преимущественно вегетативная невропатия.
- II. Симметричная проксимальная моторная невропатия.
 - III. Локальные и множественные невропатии:
 1. Асимметричная проксимальная моторная невропатия.
 2. Невропатия черепных нервов.
 3. Мононевропатия межреберных нервов и другие мононевропатии.
 4. Туннельная невропатия.

Поражение «толстых» сенсорных волокон приводит к развитию безболевого формы сенсорной ДН, что клинически проявляется нарушением глубокой чувствительности, развитием сенситивной атаксии, снижением рефлексов, формированием артропатий и трофических нарушений. Поражение «тонких» сенсорных волокон влечет за собой болевую форму сенсорной ДН, которая характеризуется нейропатической болью, парестезией и гипостезией в виде «носков» и «перчаток». Поражение вегетативных волокон опосредует развитие вегетативной ДН с развитием ортостатической гипотензии и тахикардии в покое (кардиоваскулярная форма), гастропареза (гастроинтестинальная форма), дизурии и импотенции (урогенитальная форма), гипогидроза и других симптомов.

Заслуживает внимания классификация диабетического поражения ЦНС, предложенная В.М. Прихожаном (1981) [26]:

- нарушение функции ЦНС при острых коматозных состояниях;
- острые нарушения мозгового кровообращения;



- подострые нарушения деятельности головного мозга при почечной недостаточности (уремии);
- неврозоподобные (психопатоподобные) состояния;
- диабетическая энцефалопатия;
- диабетическая миелопатия.

Диагноз ДН определяют клинически. Необходимо учитывать следующие критерии: 1) наличие сахарного диабета; 2) наличие симптомов и признаков поражения ПНС, наиболее часто – в виде симметричной дистальной сенсомоторной полиневропатии; 3) наличие хронической гипергликемии; 4) наличие диабетической ретинопатии или нефропатии; 5) отсутствие других неврологических заболеваний.

Больные могут быть недостаточно комплаентны. Несмотря на рекомендацию невролога, они могут не обратиться к эндокринологу для подтверждения или исключения СД, но будут продолжать посещать невролога, поскольку основными жалобами будут оставаться боль, онемение или слабость в конечностях. План рутинного обследования при дифференциальной диагностике этиологии невропатии включает: 1) клинический анализ крови; 2) комплексное биохимическое исследование крови; 3) определение уровня глюкозы в крови; 4) определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови; 5) определение уровня витамина В₁₂ в крови [27–30]. Невролог должен хорошо ориентироваться в диагностических критериях СД

и уметь определить этот диагноз (табл.) [5].

Важно помнить, что характерные для ДН жалобы отмечает только половина пациентов, у остальных заболевание протекает бессимптомно. По этой причине представляется чрезвычайно важным при первичном обращении пациента с подозрением на ДН детально описать неврологический статус, обратив особое внимание на наличие боли и нарушений болевой, температурной, вибрационной чувствительности; слабости и (или) атрофии мышц, угнетения сухожильных рефлексов; расстройств деятельности сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, нарушения потоотделения и сексуальной функции.

Таблица. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	<5,6	<6,1
Через 2 часа после ПГТТ	<7,8	<7,8
Сахарный диабет		
Натощак**	≥6,1	≥7,0
Через 2 часа после ПГТТ**	≥11,1	≥11,1
Случайное определение***	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется)	<6,1	<7,0
Через 2 часа после ПГТТ	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	<7,8	<7,8
Норма у беременных		
Натощак		<5,1
Через 1 час после ПГТТ		<10,0
Через 2 часа после ПГТТ		<8,5
Гестационный сахарный диабет		
Натощак		≥5,1 и <7,0
Через 1 час после ПГТТ		≥10,0
Через 2 часа после ПГТТ		≥8,5 и <11,1

Примечание. * Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы; ** Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами, диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии; *** При наличии классических симптомов гипергликемии.

Натощак – означает уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов. Случайное – означает уровень глюкозы крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи. ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза. Цитируется по [5].

В ряде случаев решающее значение в диагностике диабетического поражения ПНС приобретают результаты ЭНМГ. С точки зрения эндокринологов показанием для ЭНМГ является неэффективность стандартной терапии диабетической невропатии в течение 6 месяцев для выявления редко встречающихся форм поражения периферических нервов при СД или сопутствующей неврологической патологии. Однако с точки зрения нейрофизиолога решение таких задач в условиях практического здравоохранения может вызывать значительные затруднения.

Для диагностики типичной формы – диабетической сенсомоторной полиневропатии (ДСП) актуальны минимальные диагностические критерии (Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group) [6]:

1. *Возможная ДСП*: наличие симптомов (снижение чувствительности, нейропатическая боль, преимущественно в пальцах ног, в стопах или в ногах) или признаков (симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей, достоверное снижение или выпадение ахиллова рефлекса).

2. *Вероятная ДСП*: комбинация симптомов и признаков. Сочетание двух или более симптомов и признаков (нейропатическая боль, симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей, достоверное снижение или выпадение ахиллова рефлекса).

3. *Подтвержденная ДСП*: снижение скорости проведения импульсов, наличие одного или нескольких симптомов, наличие одного или нескольких признаков, указанных выше.

Вопросы разработки индивидуальной программы профилактики ДН, безусловно, в большей степени находятся в компетенции эндокринолога, который диагностирует СД и должен обеспечить мониторинг состояния нервной системы для своевременного обнаружения симптомов и признаков ДН. Важное значение при выполнении програм-

мы профилактики осложнений СД имеет приверженность больных к лечению. Последнее во многом зависит от сохранности когнитивных функций, которые у больных сахарным диабетом могут страдать на самых ранних стадиях. Одни специалисты склонны рассматривать это как проявление диабетической энцефалопатии, описанной выше, другие – как проявление цереброваскулярной патологии в форме хронической ишемии головного мозга на фоне диабетических макроангиопатий – фактора раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза с поражением крупных и средних артерий. Поэтому важным направлением ведения больных сахарным диабетом является профилактика ЦВЗ, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения [5, 19–22].

Стратификация сердечно-сосудистого риска при СД имеет особенности. Использование шкалы SCORE, равно как и других шкал, служащих для оценки сердечно-сосудистого риска, не рекомендуется. Все больные СД, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), или имеющие признаки поражения органов-мишеней, или имеющие другие факторы риска (курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия), относятся к группе крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Большинство других больных СД (за исключением больных СД 1-го типа молодого возраста, не имеющих факторов риска) относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска. Основными задачами в плане профилактики ССЗ у больных СД являются модификация образа жизни и контроль факторов риска, среди которых специфическими для СД факторами риска развития инсульта считаются: 1) гипергликемия; 2) гипогликемия; 3) альбуминурия; 4) снижение скорости клубочковой фильтрации; 5) инсулинорезистентность. В диагностике ЦВЗ используют методы, общепринятые в неврологии. Профилактику макрососудистых осложнений у больных СД осу-

ществляет эндокринолог. Целевой диапазон гликемии у больных с ЦВЗ окончательно не определен, однако, по общему мнению, при выборе схемы лечения следует избегать гипогликемий, как острых, провоцирующих развитие нарушений сердечного ритма, так и хронических, повышающих риск развития когнитивных расстройств. Рекомендованы: 1) здоровый образ жизни (отказ от курения, регулярная физическая активность); 2) снижение массы тела; коррекция АД (целевой уровень систолического АД >120 и ≤140, диастолического АД >70 и ≤85 мм рт. ст.); 3) коррекция дислипидемии; 4) профилактика гиперкоагуляции и тромбоза. Если ОНМК у больных СД все-таки случилось, во многих случаях необходимо изменить характер сахароснижающей терапии. Показаниями к инсулинотерапии у больных с ОНМК являются: 1) любая степень нарушения сознания; 2) дисфагия; 3) парентеральное питание, питание через зонд; 4) стойкое повышение уровня гликемии ≥10 ммоль/л [5].

Важным направлением в тактике ведения больных СД является учет коморбидных состояний, возможных побочных эффектов препаратов, которые могут быть назначены по поводу других состояний и могут отрицательно сказаться на эффективности лечения СД.

Успешность профилактики и лечения диабетической невропатии во многом зависит от эффективности лечения сахарного диабета и складывается из нескольких направлений. С точки зрения многих экспертов, коррекция гликемии назначением сахароснижающих препаратов – это единственный способ адекватного лечения сахарного диабета и профилактики, сдерживания и даже обратного развития диабетической невропатии. При этом основой успешного лечения ДН считают достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена [2, 5, 6].

Вопрос о патогенетическом лечении и иных возможностях профи-



лактики ДН другими препаратами широко обсуждается в литературе. Высказывают точку зрения о том, что даже адекватная сахароснижающая, в том числе инсулинотерапия, не всегда гарантирует положительный результат в плане профилактики ДН или ее прогрессирования. Отмечают положительный эффект от назначения тиоктовой кислоты, витаминов группы В и других препаратов. Однако большинство зарубежных авторов склонны считать, что других, помимо сахароснижающих, средств с достоверно доказанным эффектом для профилактики и лечения ДН не существует [11, 13, 25, 31–33].

Второе направление служит купированию нейропати-

ческой боли, препаратами выбора являются антидепрессанты (венлафаксин, дулоксетин) или антиконвульсанты (прегабалин, габапентин). Одновременное назначение этих препаратов из разных групп вполне допустимо и нередко целесообразно, поскольку антиконвульсанты могут нивелировать нежелательные явления, обусловленные эффектами антидепрессантов. Важным является: 1) назначение точно рассчитанной адекватной терапевтической суточной и разовой дозы; 2) достаточная длительность курса – не менее 6 месяцев; 3) правильная кратность применения препаратов. Использование опиоидов для лечения болевых синдромов при

ДН в РФ рекомендуют только при отсутствии эффекта от других препаратов [34–36].

Третье направление имеет целью устранение факторов риска развития как неврологических осложнений непосредственно сахарного диабета, так и ЦВЗ, опосредованных прогрессированием диабетических макроангиопатий. Его реализация регламентирована соответствующими «Порядками оказания медицинской помощи...», принятыми в РФ. Комплексный подход в лечении больных СД позволяет обеспечить независимость пациентов в повседневной жизни и отсрочить развитие инвалидизирующих осложнений. ■

Список литературы

1. Всемирный день борьбы с диабетом. Резолюция 61/225, принятая Генеральной Ассамблеей ООН 20 декабря 2006 года. [https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N06/507/89/PDF/N0650789.pdf?](https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N06/507/89/PDF/N0650789.pdf?OpenElement) OpenElement (дата обращения: 28.03.2017).
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas> (дата обращения: 28.03.2017).
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015; 18 (3): 5–23.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016; 19 (3): 104–112.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2017; 20 (1 S): 112 с.
6. Tesfaye S. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. – 2010; 33 (10): 2285–2293.
7. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000; 10: 57–64.
8. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2011. – 480 с.
9. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом // Consilium medicum. Неврология и ревматология. – 2010; 1: 36–43.
10. Румянцева С.А., Ступин В.А. Современная стратегия комплексной терапии сосудистых и неврологических осложнений сахарного диабета // Атмосфера. Нервные болезни. – 2010; 3: 38–43.
11. Deli G. et al. Diabetic neuropathies: diagnosis and management // Neuroendocrinology. – 2013; 98: 267–280.
12. Malone J.I. Diabetic central neuropathy: CNS damage related to hyperglycemia // Diabetes. – 2016; 65: 355–357.
13. Quan D. Diabetic Neuropathy. Medscape. Updated: Mar 06, 2017. <http://emedicine.medscape.com/article/1170337-overview#showall> (дата обращения: 28.03.2017).
14. Баринов А.Н. Неврологические осложнения сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2012; 5: 28–34.
15. Воробьева А.А., Антонова К.В. Диабетическая невропатия: состояние проблемы, перспективы // РМЖ. – 2016; 24: 1639–1642.
16. Данилов А.Б. Клиника, диагностика и патогенез периферической вегетативной недостаточности у больных сахарным диабетом 1-го типа. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 161 с.
17. Котов С.В., Рудакова И.Г. Клиника и диагностика диабетической автономной нейропатии // Врач. – 2000; 1: 23–24.
18. Rapid screening for diabetic neuropathy. Diabetes Canada. <http://guidelines.diabetes.ca/Browse/Appendices/Appendix8> (дата обращения: 28.03.2017).
19. Есин Р.Г. и соавт. Диабетическая энцефалопатия: патогенез, клинические проявления, подходы к терапии // Клиницист. – 2012; 3–4: 33–38.

20. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клиника и лечение // Неврологический журнал. – 2001; 3: 35–37.
21. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012; 4 (2 S): 30–40.
22. Фирсов А.А., Машенко Е.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете у лиц пожилого возраста // Архивъ внутренней медицины. – 2014; 4 (18): 26–31.
23. Данилова Л.И., Ярошевич Н.А. Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии. – Минск, 2009. – 67 с.
24. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения // РМЖ. – 2009; 11: 748.
25. Greene D.A., Brown M.J. Diabetic polyneuropathy // Semin Neurol. – 1987; 7 (1): 18–29.
26. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). – М., 1981. – 296 с.
27. Azhary H. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management // American Family Physician. – 2010; 81: 887–892.
28. Bril V., Perkins B., Toth C. Neuropathy // Can J. Diabetes. – 2013; 37: S142–S144.
29. Poncelet A.N. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy // Am Fam Physician. – 1998; 57 (4): 755–764.
30. Ситкали И.В., Колоколов О.В., Фисун А.В. Болевые синдромы при полинейропатии: дифференцированный подход к диагностике и лечению // Лечащий Врач. – 2016; 11: 82–87.
31. Алифирова В.М., Цыренжапова Р.Б., Столярова В.А. Современные подходы в ранней диагностике диабетической нейропатии // Сибирский медицинский журнал. – 2011; 26 (4): 28–35.
32. Войчик Э.А., Рогова Л.А. Диабетическая нейропатия: возможности диагностики и лечения // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2011; 3: 38–45.
33. Тириков И.В. Диабетическая полинейропатия (факторы риска, прогнозирование развития, варианты клинического течения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2012. – 22 с.
34. Bril V. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy // Neurology. – 2011; 76 (20): 1758–1765.
35. Ponirakis G. Nerve Check: An inexpensive quantitative sensory testing device for patients with diabetic neuropathy // Diabetes Res Clin Pract. – 2016; 113: 101–107.
36. Редькин Ю.А. Современные алгоритмы лечения болевой формы дистальной диабетической нейропатии // РМЖ. – 2017; 1: 14–18.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №7, 2017 г.

Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «Круглого стола»)

В.А. Парфенов¹, С.А. Живолупов², В.В. Захаров¹, Л.А. Белова³, О.В. Лагода⁴, Р.Г. Есин^{5,6}, Н.В. Вахнина¹, И.Н. Самарцев²

¹ Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск

⁴ ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

⁵ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань

⁶ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Представлены материалы «Круглого стола» с участием ведущих неврологов, посвященного хроническим цереброваскулярным заболеваниям (ЦВЗ). Отмечено, что хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), – один из наиболее распространенных неврологических диагнозов в нашей стране. Были рассмотрены вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения ХИГМ (ДЭП), ее соответствие сосудистым когнитивным нарушениям (КН), которые в зарубежной литературе расцениваются как основное проявление хронического ЦВЗ. Проанализированы клинические исследования, касающиеся оценки эффективности винпоцетина (Кавинтон) при хронических ЦВЗ, головокружении, КН, а также использования новых форм винпоцетина (Кавинтон комфорте) при различных неврологических заболеваниях, в частности при расстройствах глотания у больных, перенесших инсульт.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистые когнитивные нарушения, головокружение, дисфагия, винпоцетин.

V.A. Parfenov¹, S.A. Zhivolupov², V.V. Zakharov¹, L.A. Belova³, O.V. Lagoda⁴, R.G. Esin^{5,6}, N.V. Vakhnina¹, I.N. Samartsev²

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

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg

³ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

⁴ Neurology Research Center, Moscow

⁵ Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan

⁶ Kazan (Volga) Federal University, Kazan

Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetine in neurological practice (Round Table proceedings)

The paper presents the proceedings of the Round Table with the participation of leading neurologists, which is devoted to chronic cerebrovascular diseases. It is noted that chronic cerebral ischemia (CCI), or dyscirculatory encephalopathy (DEP), is one of the most common neurological diagnoses in our country. The pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of CCI (DEP) and its matching with vascular cognitive impairment (CI), which is regarded in foreign literature as the main manifestation of chronic cerebrovascular disease (CVD) were considered. The authors analyze clinical trials evaluating the efficacy of vinpocetine (Cavinton) in chronic CVD, dizziness, CI, as well as the use of new vinpocetine formulations, such as Cavinton Comforte, in various neurological diseases, dysphagia in particular, in poststroke patients.

Keywords: chronic cerebral ischemia, dyscirculatory encephalopathy, vascular cognitive impairment, dizziness, dysphagia, vinpocetine.

В.А. Парфенов

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), – один из наиболее распространенных

неврологических диагнозов в нашей стране. В МКБ-10 ДЭП не выделена, а ХИГМ представлена в рубрике «Другие цереброваскулярные заболевания». В современной

зарубежной литературе и неврологической практике не используются термины «хроническая ишемия головного мозга» и «дисциркуляторная энцефалопатия», но как ос-

новное проявление хронического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) расцениваются сосудистые когнитивные нарушения (КН).

В настоящее время многие отечественные неврологи рассматривают КН в качестве ведущего проявления ХИГМ (ДЭП). При таком подходе различия между сосудистыми КН и ХИГМ (ДЭП) носят чисто формальный характер (разные названия проявлений хронического ЦВЗ).

Основанием для установления диагноза сосудистых КН служат: 1) жалобы пациента и/или его близких на нарушение когнитивных функций; 2) наличие КН по данным нейропсихологического тестирования и/или клинического обследования; 3) снижение когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) наличие клинических, анамнестических признаков, данных компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии, указывающих на ЦВЗ; 5) отсутствие других заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА). Для сосудистых КН характерен немнестический тип расстройства когнитивных функций, при котором наблюдаются относительная сохранность памяти и преобладание в клинической картине нарушений функций программирования и контроля, или исполнительных функций.

При ведении пациентов с ХИГМ (ДЭП, сосудистые КН) ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и других заболеваний.

Одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и прогрессирования КН – нормализация повышенного артериального давления (АД). В большинстве случаев требуется постоянный прием одного или нескольких антигипертензивных средств для нормализации АД, при этом необходимо избегать быстро-

го и значительного его снижения, особенно у пациентов пожилого возраста. Антигипертензивная терапия в отношении предупреждения развития и прогрессирования КН наиболее действенна у пациентов среднего возраста и в случаях стойкой нормализации АД.

Пациентам, перенесшим ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), для профилактики образования тромбов рекомендуются антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), если патогенез ишемического поражения мозга не связан с кардиальной эмболией; если же он связан с кардиальной эмболией, то назначают антикоагулянты (варфарин), а при неклапанной фибрилляции предсердий – и новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, рекомендуется прием статинов, эффективность которых повышается при наличии существенного атеросклеротического стеноза вне- и внутричерепных артерий, ишемической болезни сердца, СД, высокого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови.

Если у пациента с ХИГМ обнаруживается бессимптомный стеноз сонной артерии либо других прецеребральных или церебральных артерий, рекомендуется консервативное лечение – применение антитромбоцитарных средств, статинов, нормализация АД. В случаях, когда пациент с ХИГМ переносит ТИА или неинвалидизирующий ишемический инсульт и у него обнаруживается выраженный стеноз (70–99% диаметра) сонной артерии на стороне вовлеченного в патологический процесс полушария, используют каротидную эндартерэктомию или стентирование в ранние сроки (лучше в первые 7 дней с момента заболевания).

Для восстановления когнитивных функций при их выраженном снижении (большой нейрокогнитивный дефект, сосудистая деменция) назначают ингибиторы цен-

тральной ацetylхолинэстеразы (донепизил, ривастигмин галантамин) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов акатинола мексантин. Для улучшения когнитивных функций у пациентов с ХИГМ (ДЭП) отмечена эффективность еще ряда лекарственных средств, среди которых в нашей стране особое место занимает винпоцетин.

Винпоцетин (Кавинтон, Кавинтон форте, Кавинтон комфорте), по данным экспериментальных и клинических исследований, улучшает в головном мозге усвоение глюкозы и кислорода, повышает кровоснабжение, оказывает нейропротективное действие в условиях ишемии и гипоксии. В настоящее время в генезе нейропротективного эффекта винпоцетина при ХИГМ обсуждаются его антиоксидантные и противовоспалительные свойства. Эффективность и безопасность винпоцетина при хронических ЦВЗ, сопровождающихся КН, отмечены в плацебо-контролируемом исследовании почти 30 лет назад. Кохрановский анализ эффективности винпоцетина при умеренных КН и деменции основан на результатах лечения 583 пациентов, принимавших винпоцетин или плацебо. По данным анализа, отмечено улучшение когнитивных функций при приеме винпоцетина (30–60 мг/сут.) по сравнению с плацебо, при этом наблюдалась хорошая переносимость винпоцетина. В одном из наиболее крупных многоцентровых исследований КАЛИПСО, проведенном в нашей стране, показана высокая эффективность Кавинтона при ДЭП.

Таким образом, при ведении пациентов с ХИГМ (ДЭП) ведущая роль отводится как нелекарственной (достаточная физическая и умственная активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание), так и лекарственной терапии, направленной на нормализацию АД и липидного спектра крови, предупреждение образования тромбов и улучшение когнитивных функций.



В.В. Захаров

Важной неврологической проблемой являются КН. Согласно результатам исследования ПРО-МЕТЕЙ, в нашей стране КН выявляются приблизительно у 70% амбулаторных неврологических пациентов пожилого возраста. Они могут быть связаны с различными церебральными заболеваниями. По эпидемиологическим данным, выраженные КН чаще всего обусловлены нейродегенеративными заболеваниями, на втором месте находится цереброваскулярная патология. Дифференциальная диагностика КН сосудистой и нейродегенеративной природы базируется на нейропсихологических и неврологических особенностях пациента, а также данных нейровизуализации, определении биологических маркеров БА. Однако на стадии легких и умеренных КН, не достигающих степени деменции, тонкий качественный анализ всех клинических особенностей пациента крайне затруднителен из-за незначительности симптоматики. Поэтому уточнить причину легких и умеренных КН далеко не всегда возможно. Высказывается мнение, что самой частой причиной недементных КН в российской популяции является сосудистая патология головного мозга. Следует также иметь в виду широкую распространенность сочетанной сосудисто-дегенеративной патологии, особенно в старших возрастных группах. В повседневной практике большинству пациентов с КН на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы устанавливают формальный диагноз ХИГМ, или ДЭП.

Сосудистые и нейродегенеративные заболевания головного мозга имеют некоторые общие патогенетические механизмы, такие как повышенная эксайтотоксичность, системное воспаление, активация процессов перекисного окисления липидов, внутриклеточная аккумуляция ионов кальция в токсических концентрациях, а на поздних стадиях – множественная нейротрансмиттерная недостаточность. Нейропротек-

тивные препараты, которые действуют на общие патологические процессы, могут использоваться как при цереброваскулярной, так и при нейродегенеративной патологии. Общепринятым подходом в настоящее время является выбор терапевтической стратегии в зависимости от тяжести КН. При выраженных КН препаратами первого ряда являются акатинол мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы. При легких и умеренных КН лечение начинают с метаболических лекарственных средств с вероятным нейропротективным эффектом. Чтобы максимально снизить лекарственную нагрузку на пациента, предпочтительно использовать нейропротективные препараты полимодального действия, которые могут одновременно влиять на несколько ключевых патогенетических механизмов развития сосудистых и нейродегенеративных КН. Независимо от тяжести КН целесообразно сочетать медикаментозную терапию с систематической тренировкой памяти и внимания, рациональными физическими нагрузками, оптимизацией образа жизни и питания.

Последние экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о полимодальном нейропротективном и нейротрофическом эффекте винпоцетина (Кавинтон). Данный препарат, помимо вазотропного эффекта, ингибирует транспорт ионов кальция внутрь нейрона, уменьшает образование свободных радикалов, снижает синтез эндогенного пероксида, оказывает противовоспалительный эффект. На фоне применения винпоцетина наблюдается увеличение содержания специфического церебрального нейротрофического фактора (brain specific neurotrophic factor – BDNF), что отражает активацию репаративных процессов в головном мозге. Клинические наблюдения свидетельствуют о достоверном улучшении памяти, внимания и интеллектуальных функций на фоне лечения винпоцетином при хронических ЦВЗ, в восстановительном периоде ишемического инсульта.

С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев

Головокружение и неустойчивость – одни из наиболее частых жалоб у пациентов пожилого возраста с диагнозом ХИГМ. В рамках ХИГМ системное головокружение (вертиго) не встречается. Пациентов беспокоит неустойчивость при стоянии и ходьбе, особенно при нахождении в непривычных для них условиях или при резких поворотах, что можно отнести к расстройствам высшего уровня, интегративным нарушениям двигательного контроля, обусловленным поражением лобных долей и их связей. Это подтверждается присоединением к нарушениям ходьбы КН разной степени выраженности, преимущественно лобного типа. Кроме того, нарушения процессов контроля ходьбы у пациентов с ХИГМ можно обозначить как первичные, поскольку они вызваны расстройством процессов выбора и инициации (не реализации) локомоторных и поструральных программ и не связаны с какой-либо другой неврологической патологией (утрата чувствительности, парез или мозжечковая атаксия). Нарушения локомоции высшего уровня особенно ярко проявляются в «переходных» ситуациях: при начале ходьбы, поворотах, вставании и т.д. (когда одна двигательная программа должна смениться другой) – и, следовательно, отражают дефект планирования.

Для терапии имеющих статодинамических нарушений у пациентов с ХИГМ предлагаются разные лекарственные средства и лечебные методики (вестибулярная реабилитация, ходьба с тростью или треккингowymi палками, создание дополнительных точек опоры при принятии ванны и пр.).

Нами оценивалась эффективность винпоцетина (Кавинтон ком-форте) в лечении головокружения у пациентов с ХИГМ. В группе пациентов, применявших этот препарат в дозе 30 мг/сут. в составе комплексной терапии, через 2 мес. лечения установлены значимые положительные изменения всех исследуемых па-

раметров: снижение длительности и выраженности головокружения, увеличение двигательной активности в течение дня, повышение приверженности терапии по сравнению с исходными данными. А через 3 мес. лечения наблюдалось достоверное улучшение этих показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе. Важно отметить, что уровень BDNF в плазме крови у пациентов, принимавших винпоцетин, повысился практически в 3 раза по сравнению с исходным, что отчетливо коррелировало с улучшением статодинамической функции. Этот факт свидетельствует о том, что в основе терапевтической эффективности препарата лежит не только коррекция мозгового кровотока, но и модуляция нейропластичности головного мозга, поскольку усиление экспрессии BDNF отражает процесс активного ремоделирования синаптических связей, повышения способности головного мозга противостоять неблагоприятным внешним и внутренним факторам (так называемый resilience-феномен).

Л.А. Белова

Хронические формы ЦВЗ часто возникают на фоне АГ. Кроме поражения мелких церебральных артерий в патогенезе заболевания может иметь значение и замедление венозного оттока. Вторичные венозные расстройства развиваются при наличии сопутствующих заболеваний, способствующих нарушению венозного оттока от головного мозга: хронической сердечной недостаточности, хронических обструктивных болезней легких, когда ослабевает присасывающее действие грудной клетки, и нарушениях носового дыхания, при которых формируется венозный застой в пещеристых пазухах.

Винпоцетин (Кавинтон), производное алкалоида винкамина, содержащегося в растении барвинок малый, является препаратом выбора при лечении пациентов с хроническим ЦВЗ на фоне АГ. Это обусловлено его воздействием на ряд патофизиологических процессов,

вызывающих поражение эндотелия сосудов и нарушение церебральной, в том числе венозной гемодинамики. Винпоцетин обладает способностью модулировать активность митохондриальной поры, что предотвращает нарушение метаболизма в этих органеллах и чрезмерную продукцию активных форм кислорода (АФК). Увеличение АФК в сосудах усиливает вазоконстрикцию и ремоделирование с повышением системного сосудистого сопротивления, а увеличение АФК в головном мозге приводит к стимуляции нейронов с увеличением симпатической активации и продукции провоспалительных цитокинов, воздействующих на эндотелий сосудов. Кроме того, винпоцетин ингибирует фосфодиэстеразу циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) с последующим его увеличением в сосудистом эндотелии, что способствует вазодилатации, а также уменьшению выделения воспалительных цитокинов и хемокинов из эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, макрофагов и микроглии путем ингибирования сигнального пути ядерного фактора NF-κB. Таким образом, положительно воздействуя на мышечную стенку и эндотелий сосудов, винпоцетин улучшает состояние церебральной гемодинамики в целом. Однако, учитывая особенности анатомии артерий и вен, можно предположить различные точки приложения при воздействии препарата на различные сосуды.

Положительное влияние винпоцетина на артериальные сосуды реализуется посредством воздействия как на мышечную стенку, так и на эндотелий. При этом, предотвращая дальнейшее развитие сосудистого ремоделирования, уменьшая периферическое сосудистое сопротивление, нормализуя пульсацию артерий, винпоцетин улучшает и венозную гемодинамику, так как отток в венах осуществляется пассивно, в том числе за счет проталкивания крови. В венозных сосудах с их невыраженной мышечной стенкой вазоактивный

эффект винпоцетина, вероятнее всего, связан с воздействием на эндотелий. Необходимо помнить, что венозный эндотелий, в отличие от артериального, обладает большей восприимчивостью к провоспалительным цитокинам, фактору некроза опухоли, липополисахаридам и запрограммирован на более высокий уровень адгезионных ответов. Поэтому противовоспалительное и антиоксидантное действие винпоцетина является крайне важным именно для венозного эндотелия.

Существенный эффект винпоцетина, способствующий улучшению микроциркуляции и перфузии ткани мозга, – улучшение реологических свойств крови путем снижения ее вязкости. В свою очередь, вязкость крови во многом зависит от агрегации и деформируемости эритроцитов, составляющих 99% всех ее клеток. Винпоцетин, способствуя увеличению уровня цГМФ в мембранах эритроцитов, оказывает положительное влияние на их деформируемость при хронических ЦВЗ, а также при инсульте. Помимо защиты нейронов в условиях ишемии и гипоксии за счет улучшения перфузии, данный механизм позволяет уменьшить вероятность развития церебральных венозных тромбозов благодаря улучшению текучести крови и уменьшению выраженности застойных явлений, прежде всего в венозных структурах мозга. Формирование тромбозов патогномично для нарушений венозного кровообращения мозга, в том числе при хронической цереброваскулярной патологии. Вероятность развития венозных тромбозов на фоне терапии винпоцетином снижается также вследствие его противовоспалительного влияния на венозный эндотелий.

Винпоцетин предотвращает возникновение и артериальных тромбозов путем снижения агрегации тромбоцитов, роста величины простаглицлин-тромбоксанового соотношения, что приводит к увеличению защитного атромбогенного потенциала сосудистой стенки, в частности его антиагрегационного звена. Терапия винпоцетином при



ХИГМ на фоне АГ оказывает системное действие и улучшает состояние всей сосудистой системы мозга, включая венозный компонент.

Винпоцетин может способствовать восстановлению неврологического дефицита, уже сформировавшегося в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения, активируя периферические бензодиазепиновые рецепторы и экспрессию BDNF. Эффективность винпоцетина отмечена у пациентов с ХИГМ (ДЭП) в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях в виде уменьшения выраженности КН, эмоциональных и астенических расстройств, статических нарушений и частоты падений, регресса речевых и двигательных изменений, улучшения качества жизни. Доказаны хорошие переносимость и безопасность винпоцетина у больных разных возрастных групп, в том числе с наличием коморбидных состояний. Винпоцетин успешно сочетается с другими лекарственными средствами, включая вено tonические препараты и антиоксиданты.

Появление на фармацевтическом рынке инновационной лекарственной формы винпоцетина (Кавинтон комфорте) в виде диспергируемых (растворимых в воде или слюне) таблеток способствовало повышению приверженности терапии и ее успеху у ряда пациентов. Важное преимущество новой формы – высокая биодоступность, обусловленная тем, что микросферы, на которые распадается таблетка во время растворения в полости рта, защищают находящееся в ней действующее вещество при прохождении по желудочно-кишечному тракту до всасывания в тонком кишечнике. Растворение Кавинтон комфорте в полости рта исключает травматизацию слизистой оболочки желудка и обеспечивает оптимальную скорость всасывания. Новая форма винпоцетина имеет преимущества перед другими лекарственными средствами у больных с нарушениями глотания, у которых прием обычных табле-

ток и желатиновых капсул сопряжен с определенными трудностями. Кроме того, такие симптомы, как тошнота, КН и эмоциональные расстройства, часто возникающие при данных состояниях, также являются причиной для выбора именно Кавинтон комфорте. Благодаря отсутствию отрицательного действия на слизистую оболочку желудка он является препаратом выбора при назначении в составе комплексной терапии у больных с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Кроме того, таблетки можно не запивать водой, что делает терапию удобной и комфортной.

Р.Г. Есин

Одним из знаковых событий современной ангионеврологии последнего десятилетия стало введение в клиническую практику термина «болезнь церебральных мелких сосудов» (БЦМС). Она определяется как синдром клинических и визуализационных (МРТ) находок, которые, как предполагается, обусловлены патологией церебральных перфорантных артериол, капилляров и вен. Частые клинические симптомы БЦМС – это КН, депрессия, нарушения походки. В настоящее время к БЦМС относят лакунарный инсульт, гиперинтенсивность белого вещества, лакуны (предположительно сосудистой этиологии), церебральные микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств и церебральную атрофию.

БЦМС диагностируют посредством МРТ головного мозга. Во многих случаях БЦМС развивается без явных клинических симптомов, но поздние стадии ассоциированы с КН, удвоением риска деменции и трехкратным увеличением риска инсульта. Предполагается, что БЦМС – самая частая причина сосудистой деменции – вносит значительный вклад в развитие сочетанной деменции, является причиной почти 50% инсультов. Лакунарные инсульты обычно сопровождаются легким или умеренным неврологическим дефицитом и низкой

летальностью, но могут вызывать и инвалидизирующие симптомы, повышать риск повторного инсульта и КН, снижение социального функционирования. Есть обоснованное мнение, что БА и БЦМС имеют общие факторы риска и вместе приводят к ухудшению когнитивных функций и развитию деменции, а клинические отличия БА от сосудистых КН или сосудистой деменции расплывчаты.

Весьма вероятно, что профилактика патологии крупных артерий и кардиоэмболий (анти тромботические, гипотензивные препараты и статины) может оказаться неэффективной при БЦМС, а интенсивная анти тромботическая терапия – опасной при микрокровоизлияниях из-за риска больших кровоизлияний.

Патогенетические механизмы БЦМС включают повреждение артерий, артериол (фибриноидный некроз и липогиалиноз), капилляров и мелких вен (коллагеноз) головного мозга, что, кроме нарушения перфузии головного мозга, обуславливает нарушение гематоэнцефалического барьера с миграцией протеинов плазмы, изменение циркуляции межклеточной жидкости в периваскулярных пространствах (заболачивание) и активации макрофагов с развитием местного воспаления. Эти данные указывают на опасность использования нейротекторов пептидной природы ввиду возможного потенцирования тканевого иммуноопосредованного воспаления.

Перспективными при БЦМС могут оказаться средства, активирующие эндогенную систему атипичного мессенджера оксида азота (NO) через ингибирование фосфодиэстеразы (ФДЭ). В организме человека обнаружено 11 типов ФДЭ. Например, ФДЭ 1-го типа экспрессируется в миокарде, гладких мышцах артерий и нейронах.

Самым известным и изученным ингибитором ФДЭ 1-го типа является винпоцетин (Кавинтон). Кроме вазоактивного эффекта, который опосредуется через NO-систему, винпоцетин оказывает вазоди-

латирующее действие, подавляя кальций-зависимую антигиоспастическую реакцию. В дополнение к этому винпоцетин способен восстанавливать структуру измененной сосудистой стенки (антиремоделирующий эффект), что является патогенетически обоснованным показанием при БЦМС.

В настоящее время разными медицинскими школами поддерживается мнение и о других механизмах действия винпоцетина. Так, винпоцетин ингибирует киназный путь клеточной воспалительной реакции. Это позволяет рассматривать его как новый противовоспалительный агент, что, несомненно, важно, учитывая роль нейровоспаления при БЦМС и других острых и хронических энцефалопатиях. В эксперименте выявлен противовоспалительный эффект винпоцетина на культурах клеток эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, микроглии и дендритных клеток. В многоцентровом исследовании пациентов с инсультом в каротидном бассейне винпоцетин (Кавинтон 30 мг/сут., внутривенно, 14 дней) подавлял нейровоспаление и улучшал клинические показатели по сравнению с таковыми в контрольной группе через 3 мес. после инсульта.

Важным свойством винпоцетина является способность блокировать пресинаптические Na-каналы, что приводит к подавлению секреции глутамата и снижению глутаматной эксайтотоксичности. Этот эффект винпоцетина превосходит подобную активность некоторых антиконвульсантов. Нейропротективные свойства препарата обуславливают его высокую клиническую эффективность не только при цереброваскулярных, но и при нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА, а также при травматическом повреждении головного мозга (посттравматическая энцефалопатия, или травматическая болезнь головного мозга). Эффективность винпоцетина как антиконвульсанта в данных клинических ситуациях объясняется

тем, что растормаживание в ЦНС с формированием сообщества эпипептизированных нейронов (генератор патологически усиленного возбуждения) является типичным патологическим процессом при различных по этиологии острых и хронических заболеваниях ЦНС.

В настоящее время есть убедительные доказательства мультимодального действия винпоцетина (антиоксидантное, противовоспалительное, антиагрегантное, антиремоделирующее, вазодилатация), которое объясняет его эффективность при многих цереброваскулярных заболеваниях, в том числе при БЦМС. Винпоцетин может использоваться и при других патологических состояниях благодаря противовоспалительному действию, а также цитопротективному эффекту при ишемическом повреждении и способности активировать вазодилатацию с увеличением кровотока не только в нервной ткани.

О.В. Лагода

Пациенты с различными формами нарушения глотания, часто возникающими при инсульте, представляют трудности при ведении. По данным международных эпидемиологических исследований, распространенность дисфагии в раннем постинсультном периоде составляет от 19,7 до 63%. Дисфагия может развиваться при поражении не только каудальной группы черепных нервов (языкоглоточный и блуждающий), но и артикуляционного аппарата, вызванных афазией и дизартрией и приводящих к нарушениям формирования пищевого комка. Наличие щечно-язычной, оральной апраксии в сочетании с гиперсаливацией у пациентов с поражением левого полушария головного мозга также сопровождается нарушением глотания и затруднениями при движениях мышц губ и языка. Этот вариант дисфагии нередко недооценивается в клинической практике.

В исследование, проведенное в Научном центре неврологии, было включено 45 пациентов, которые перенесли ишемический полушарный инсульт 2–3 мес. назад. Все больные

имели дисфагию умеренной степени выраженности, которая сопровождалась речевыми нарушениями (по типу дизартрии или сенсомоторной афазии). Пациенты были разделены на две группы: у 30 больных основной группы терапия включала гипотензивные, антиагрегантные и вазоактивные препараты, занятия с логопедом, применение компенсаторных приемов восстановления функции глотания; у 15 больных группы сравнения проводили аналогичное лечение, но в качестве вазоактивной терапии использовали диспергируемую форму винпоцетина (Кавинтон комфорте). Эффективность восстановления глотания определяли на основании комплексного обследования, включавшего оценку возможности модификации диеты, повышения коммуникативности и качества жизни пациентов, мнения родственников и медицинского персонала.

Улучшение функции глотания после лечения наблюдалось у всех 45 пациентов, однако более выраженная положительная динамика отмечена в основной группе ($p < 0,05$). Субъективное улучшение состояния выражалось в повышении инициализации пищевода глотания – у 25 (56%) больных, отсутствии «легких» (до 5 с.) задержек при перемещении пищевого комка в полости рта – у 10 (22%), приеме пищи различной консистенции – также у 10 (22%). После курса лечения в основной группе число больных с дисфагией легкой степени выраженности увеличилось с 7 до 37%, у 63% пациентов выявлена умеренная степень нарушения глотания, требующая продолжения медикаментозной и речевой коррекции. В то же время в группе сравнения незначительная положительная динамика отмечалась лишь в 20% случаев. При этом выраженное улучшение функции глотания констатировано у больных основной группы со средними корковыми и корково-подкорковыми очагами поражения, умеренное – со средними и малыми очагами той же локализации.

Женщины были более восприимчивы к терапии, и восстановле-

Международное непатентованное название

Винпоцетин

Лекарственная форма

Таблетки, 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит: *активное вещество* – винпоцетина 10 мг, *вспомогательные вещества*: магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный.

Показания к применению

Нарушения кровообращения головного мозга (в том числе: состояния после мозгового инсульта; сосудистая деменция; вертебробазиллярная недостаточность; атеросклероз сосудов головного мозга; посттравматическая и гипертоническая энцефалопатия для снятия неврологических и психических симптомов нарушения мозгового кровообращения)

- хронические сосудистые заболевания сосудистой оболочки и сетчатки глаза
- снижение слуха перцептивного характера, болезнь Меньера, звон в ушах

Способ применения и дозы

Принимать внутрь после приёма пищи. Суточная доза 30 мг (по 1 таблетке 3 раза в день по 10 мг). Для пациентов с заболеваниями почек и печени коррекция доз не требуется.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, гипотензия, сухость во рту, тошнота, дискомфорт в животе, гиперхолестеринемия.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата выраженные нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, острая стадия геморрагического инсульта, врожденная непереносимость глюкозы, галактозы, лактозы, недостаточность лактазы, беременность и период лактации, детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение Кавинтона® Форте с β-блокаторами (хлоранололом, пиндололом), клопамидом, глибенкламидом, дигоксином, аценокумаролом или гидрохлортиазидом в клинических исследованиях не сопровождалось каким-либо взаимодействием между ними. Одновременное применение препарата и α-метилдопы иногда вызывало некоторое усиление гипотензивного эффекта, поэтому при таком лечении требуется регулярный контроль давления крови. Несмотря на отсутствие данных клинических исследований, подтверждающих возможность взаимодействия, рекомендуется проявлять осторожность при одновременном назначении Кавинтона® Форте с препаратами центрального нервного действия, антиаритмическими и антикоагулянтными средствами.

Особые указания

Наличие синдрома пролонгированного интервала QT и приём препаратов, вызывающих удлинение QT, требуют проведения периодического контроля ЭКГ. В случае непереносимости лактозы следует принять во внимание, что одна таблетка Кавинтона® Форте – 83 мг. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами* Данных, подтверждающих неблагоприятное влияние Кавинтона® Форте на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами, нет. Учитывая, побочные действия: головокружение, головная боль, следует воздержаться от управления автомобилем и рабочими механизмами.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению.

ТОО «Gedeon Richter KZ»

050008, г. Алматы, ул. Толе би, 187, офис 104

Тел.: +7 (727) 379-66-19

E-mail: info@nchter.kz



ние у них проходило лучше, чем у мужчин ($p < 0,05$). По мере преодоления дисфагии у женщин меньше страдала концентрация внимания, что позволило им сосредотачиваться на выполнении задания по приему и глотанию пищевого болюса, при этом увеличилась подвижность гортани и корня языка, а также сократились сроки восстановления. Это свидетельствует об эффективности модели логопедического воздействия в обеих группах пациентов с постинсультной дисфагией и значимости персонифицированной методики восстановления речи с использованием сенсорной стимуляции с помощью активации тактильно-кинестетической и проприоцептивной модальности.

В исследовании подтверждено также, что новая диспергируемая форма винпоцетина (Кавинтон комфорте) эффективна и удобна для пациентов с нарушениями глотания, повышает приверженность лечению. Кроме того, у лиц, регулярно принимающих этот препарат, отмечен более благоприятный клинический исход: уменьшение речевых нарушений и расстройств глотания. Подтвержденное поликомпонентное действие (сосудисто-вазоактивное, метаболическое и ноотропное, гемореологическое), направленное на основные патогенетические звенья развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии, позволяет рассматривать винпоцетин как незаменимое средство в ургентной, хронической и профилактической ангионеврологии.

Н.В. Вахнина

Головокружение – одно из наиболее распространенных неврологических расстройств, которое встречается у пациентов всех возрастных групп. Ранее головокружение в большинстве случаев связывали с недостаточностью мозгового кровообращения. В настоящее время доказано, что, помимо сосудистых причин, головокружение часто вызвано заболеваниями периферического вестибулярного

аппарата (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение – ДППГ, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера), мигренью и другими заболеваниями.

Вестибулярное головокружение может быть проявлением инсульта, при этом оно обычно сочетается с другими стволовыми симптомами. Однако при развитии инфаркта в клочке мозжечка возможно изолированное вестибулярное головокружение. Во всех неясных случаях для установления причины вестибулярного головокружения необходимо выполнить МРТ головного мозга в диффузионном режиме.

Несистемное головокружение часто вызвано тревожными и депрессивными расстройствами. В таких случаях пациенты описывают свои ощущения как чувство покачивания и неустойчивость при ходьбе, которые не сопровождаются иллюзией вращения предметов перед глазами и проходят в положении сидя или лежа. Ощущение пошатывания при хроническом ЦВЗ отражает реально существующую дисбазию, в основе которой лежит недостаточность системы постурального контроля из-за нарушения связи между лобной корой, подкорковыми базальными ганглиями и мозжечком. По данным отечественных исследований, выраженность постуральной неустойчивости при ХИГМ (ДЭП) отражает тяжесть сосудистого поражения головного мозга и соответствует выраженности сосудистых КН.

Лечение головокружения должно определяться вызвавшей его причиной. Например, при ДППГ эффективны специальные реабилитационные маневры и вестибулярная гимнастика, при головокружении и неустойчивости, связанных с хроническим ЦВЗ, – препараты, улучшающие церебральную микроциркуляцию и нейрональный метаболизм. Данные исследований и клинический опыт свидетельствуют о положительном эффекте винпоцетина (Кавинтон), который

обладает вазотропными, нейрометаболическими и нейротрофическими свойствами. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы ГЛОБУС («Определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне») показали, что на фоне терапии винпоцетином (Кавинтон) регрессирует не только невестибулярное головокружение в виде ощущения неустойчивости при ходьбе, но и первичные вестибулярные расстройства, которые, вероятно, носят периферический характер. Механизм действия винпоцетина в этих случаях нуждается в изучении. Можно предположить, что положительный эффект винпоцетина при заболеваниях лабиринта связан со снижением нейрональной возбудимости в центральной части вестибулярного анализатора. По данным экспериментальных исследований, винпоцетин, блокируя обратный захват аденозина, уменьшает поступление в клетку ионов кальция и вызывает гиперполяризацию нейрональных мембран. Вместе с тем на фоне терапии винпоцетином наблюдается повышение синтеза BDNF, что способствует формированию центральных компенсаторных механизмов, в том числе при заболеваниях периферического вестибулярного рецептора. Эффективность винпоцетина (Кавинтон комфорте) в лечении головокружения у пациентов с ХЦВЗ может быть связана с повышением BDNF в плазме крови.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ОАО «Гедеон Рихтер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. ■

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», №10 (4), 2018 г., стр. 139–145.

Динамика постинсультного когнитивного дефицита и основные факторы, которые на нее влияют



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

Е.А. Коваленко, А.Н. Боголепова
Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Когнитивные расстройства – одно из основных последствий острого нарушения мозгового кровообращения. Их формирование и динамика развития определяются большим комплексом факторов риска. Цель исследования. Изучение динамики когнитивных нарушений у пациентов с полушарным ишемическим инсультом и оценка факторов, ее определяющих. Методы. Обследованы 56 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в каротидной системе. Средний возраст больных составил $64,67 \pm 10,19$ года. Оценка когнитивных функций проведена по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и опроснику IQCODE (для выявления у больных доинсультного когнитивного снижения). Отдельно определялся нейропсихологический профиль. Обследование проведено в остром и раннем восстановительном периодах (через 6 месяцев). Результаты. В остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта достоверных различий по шкале MoCA отмечено не было ($21,71 \pm 3,26$ и $22,05 \pm 3,83$ балла соответственно). Несмотря на то, что у большинства больных наблюдалось улучшение когнитивного статуса или отсутствие его динамики (76,8%), доля пациентов с деменцией возросла с 17,9 до 21,4%. Основные факторы риска, влияющие на динамику когнитивных нарушений – трудовая занятость, инвалидность, наличие нарушения ритма сердца и хронической сердечной недостаточности. Особую роль в ухудшении когнитивных функций играло наличие доинсультного когнитивного снижения. Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что динамика постинсультных когнитивных нарушений зависит от многих факторов. Важнейшую роль играют предшествовавшие инсульту когнитивный дефицит и инвалидизация, а также наличие кардиальной патологии.

Введение

Во всем мире инсульт остается одной из главных причин смертности и инвалидизации больных [1, 2]. Основной задачей медицинских специалистов в постинсультном периоде является ресоциализация пациентов, включающая медицинский (восстановление утраченных функций), психологический (стабилизация эмоционального состояния), социальный (возвращение к привычной бытовой и трудовой деятельности) и семейно-общественный (восстановление прежних социальных связей) аспекты [3].

В связи с этим особую значимость получают постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН), способные влиять на все аспекты ресоциализации. Так, пациенты с полным восстановлением двигательных расстройств могут быть не способными вернуться к выполнению своей прежней социальной роли (в бытовом и профессиональном плане) или независимой жизни из-за наличия дефекта в когнитивной сфере [4].

Несмотря на то что большинство отечественных и зарубежных исследователей указывают на очевидную важность ПИКН как

основного фактора влияния на качество жизни и реабилитационный потенциал больного, в современной клинической практике им далеко не всегда уделяется должное внимание. В основном врачи концентрируются на явных постинсультных неврологических расстройствах в двигательной, чувствительной и координаторной сферах или же выраженных речевых нарушениях [5].

Данные о частоте встречаемости ПИКН весьма вариабельны, что обусловлено рядом особенностей оценки когнитивных функций после перенесенного

инсульта. К их числу можно отнести характеристики пациентов, включенных в исследование: возрастной диапазон, наличие сопутствующих заболеваний и предшествующей инсульту когнитивной дисфункции, временной интервал при анализе постинсультного когнитивного дефицита (от острого периода до периода остаточных явлений), тяжесть перенесенного инсульта, выбор нейропсихологических методик и диагностических критериев [6–8].

Распространенность ПИКН, по данным отечественных и зарубежных авторов, варьируется от 24 до 90% и выше, при этом дементные нарушения выявляются в 4–40% случаев [6, 9–11]. Самый высокий процент распространенности ПИКН отмечен в работе М.А. Чердак и Н.Н. Яхно – 96,7% [12].

Согласно данным других отечественных авторов, которые также оценивали когнитивные функции в остром периоде ишемического инсульта, ПИКН наблюдались у 87% больных [13].

Полученные отечественными исследователями результаты согласуются с данными зарубежных авторов. Например, A. Jaillard et al. через 14 дней после перенесенного инсульта выявили наличие когнитивных расстройств у 91,5% обследованных пациентов [14].

Диагностируемые в остром периоде ПИКН сохраняются на протяжении длительного времени. В раннем восстановительном периоде (от 21 суток до 6 месяцев) у пациентов также выявляется высокая распространенность постинсультного когнитивного дефицита. Так, по данным британского регистра инсульта за 1995–2010 гг., через 3 месяца после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ПИКН имели 96% больных [15]. В те же сроки после инсульта частота ПИКН в Финляндии составила 83% [16], в Южной Корее, по данным мультицентрового проспективного когортного исследования, – 69,8% [17].

Результаты мета-анализа свидетельствуют, что через полгода после ОНМК примерно у 50% больных регистрируются ПИКН разной степени выраженности, причем треть пациентов имеют тяжелые когнитивные расстройства [6].

Важное значение имеет не только выявление когнитивных расстройств и степени их выраженности в остром периоде ишемического инсульта, но и анализ последующих изменений в когнитивном статусе. В связи с этим одно из значимых направлений исследования ПИКН – оценка их динамики.

В первый год после инсульта может наблюдаться положительная динамика в когнитивной сфере, что связано с феноменом нейропластичности, полным или частичным восстановлением после других неврологических расстройств, улучшением эмоционального фона, нормализацией артериального давления, применением адекватной лекарственной терапии и активных реабилитационных программ [1, 11, 18].

Однако улучшение в когнитивной сфере или стационарное течение ПИКН наблюдается не у всех пациентов. У некоторых больных отмечается прогрессивное снижение когнитивных функций, что, вероятно, обусловлено неоднородностью структуры ПИКН. Сосудистые когнитивные расстройства – не единственное звено формирования ПИКН. Особый вклад в их развитие вносит сопутствующая нейродегенеративная патология (главным образом болезнь Альцгеймера), манифестация которой может быть спровоцирована острым эпизодом нарушения кровотока в головном мозге. Наличие смешанной этиологии (сосудисто-дегенеративной) приводит к более высокому темпу прогрессирования нарушений когнитивных функций [9].

Однако не только предшествовавшие инсульту нейродегенеративные нарушения могут

существенно влиять на динамику ПИКН, важное значение имеет и наличие доинсультного сосудистого поражения вещества головного мозга [6].

ПИКН, как и другие постинсультные симптомы, могут частично регрессировать или даже быть обратимыми. Несмотря на это, неуклонное прогрессирование сосудистого поражения приводит к тому, что число больных тяжелыми когнитивными нарушениями возрастает [10]. Так, в исследовании, проведенном С.В. Вербицкой и соавт., доля больных деменцией в остром периоде инсульта составила 21% от общего числа пациентов с когнитивными расстройствами, через 5 лет – 34,5% [19]. В другом исследовании также были получены данные об увеличении числа пациентов с выраженными когнитивными нарушениями до 42% через 5 лет после перенесенного ОНМК [20].

Прогрессирование ПИКН может быть обусловлено медленно нарастающей цереброваскулярной недостаточностью, повторными эпизодами церебральных катастроф, присоединением нейродегенеративной патологии. Помимо вышеуказанных причин прогрессирование снижения когнитивных функций может быть связано с неблагоприятным влиянием социально-демографических (пожилой возраст, отсутствие трудовой занятости) и сосудистых факторов риска, таких как ишемическая болезнь сердца, низкое диастолическое артериальное давление, сахарный диабет, выраженный атеросклероз сонных артерий на стороне очага поражения и др. [21–23].

Цель исследования: изучение динамики ПИКН у пациентов с полушарным ишемическим инсультом и оценка определяющих ее факторов.

Материал и методы

В исследование были включены 56 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет с ОНМК по ишемическо-



му типу в системе сонной артерии легкой-средней степеней тяжести неврологического дефицита по шкале Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Диагноз ишемического инсульта в каротидном бассейне подтвержден данными нейровизуализации и клинического осмотра. Первично больные осматривались в остром периоде инсульта в условиях стационара, а затем через полгода был проведен повторный осмотр.

Критерии исключения: перенесенное ОНМК или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, наличие выраженного неврологического дефицита по шкале NIHSS, наличие расстройств сознания, депрессии или афатических нарушений, а также наблюдение у психиатра и прием психотропных лекарственных средств в течение последних 6 месяцев.

Всем пациентам проведена оценка тяжести инсульта по NIHSS

и уровня повседневной активности по шкале Бартель (Barthel ADL index). Для исключения из исследования пациентов с депрессивными расстройствами использована шкала Гамильтона (Hamilton depression rating scale, HDRS-17). У всех больных определяли социально-демографические показатели (возраст, пол, уровень образования, семейное положение, проживание в семье или в одиночестве, профессия, трудовая занятость, инвалидность) и наличие сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, отягощенная сосудистая наследственность, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, нарушение ритма сердца, пороки сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение. Также регистрировалось наличие вредных привычек.

Когнитивные функции оценивались с помощью Монреальской

шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment scale – MoCA), батареи лобной дисфункции (FAB), тестов рисования и копирования часов, тестов на фонетическую и семантическую речевую активность. Для определения наличия доинсультного когнитивного снижения использован опросник IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обработка полученных результатов проведена методами описательной и сравнительной статистики. Описательные методы включили вычисление среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%). В зависимости от распределения выборочной совокупности использованы параметрические (критерии

Таблица 1. Социально-демографические характеристики обследованных больных

Параметры		Улучшение или отсутствие изменений ПИКН (n=43), n (%)	Ухудшение ПИКН (n=13), n (%)	P
Пол	Мужской	19 (44,2)	8 (61,5)	0,27
	Женский	24 (55,8)	5 (38,5)	
Уровень образования	Среднее	19 (44,2)	5 (38,5)	0,71
	Высшее	24 (55,8)	8 (61,5)	
Семейное положение	Не замужем/не женат	8 (18,6)	3 (23,1)	0,72
	Замужем/женат	35 (81,4)	10 (76,9)	
Совместное проживание с семьей или опекуном	Одинок	5 (11,6)	1 (7,7)	0,68
	В семье	38 (88,4)	12 (92,3)	
Профессия	Умственного труда	26 (60,5)	8 (61,5)	0,94
	Физического труда	17 (39,5)	5 (38,5)	
Трудовая занятость	Работает	11 (25,6)	0	0,042*
	Не работает	32 (74,4)	13 (100)	
Инвалидность	I группа	0	0	0,011*
	II группа	5 (11,6)	3 (23,1)	
	III группа	2 (4,7)	4 (30,8)	
	Нет	36 (83,7)	6 (46,1)	

* Достоверность различий показателей на уровне $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика ПИКН у обследованных пациентов и сосудистые факторы риска

Фактор риска	Улучшение или отсутствие изменений ПИКН (n=43), n (%)	Ухудшение ПИКН (n=13), n (%)
Артериальная гипертензия	41 (95,3)	13 (100)
Атеросклероз	43 (100)	13 (100)
Отягощенный сосудистый анамнез	34 (79,1)	11 (84,6)
Наличие инфаркта миокарда	5 (11,6)	3 (23,1)
Нарушения ритма сердца	6 (13,9)	6 (46,2)*
Пороки сердца	2 (100)	0
Сердечная недостаточность	26 (60,5)	12 (92,3)*
Сахарный диабет	8 (18,6)	4 (30,7)
Гиперхолестеринемия	10 (23,2)	5 (38,5)
Ожирение	20 (46,5)	7 (53,8)
Курение	10 (23,2)	3 (23,1)
Злоупотребление алкоголем	3 (6,9)	1 (7,6)
Умеренное потребление алкоголя	12 (27,9)	6 (46,2)

* Достоверность различий показателей на уровне $p < 0,05$.

рий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна-Уитни) методы оценки количественных показателей. Также для оценки статистической значимости различий двух или нескольких качественных показателей использован критерий χ^2 . Достоверность различий в группах определена при $p < 0,05$. Для выявления корреляционных связей между различными показателями использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистический анализ полученных показателей проведен с использованием программы Microsoft Excel для Windows XP и IBM SPSS Statistics, version 23, 2015.

Результаты

При первичном осмотре в остром периоде инсульта ПИКН выявлены у 94,65% больных. Из них у 43 (76,7%) были диагностированы умеренные когнитивные расстройства, у 10 (17,9%) отмечена деменция. Повторный осмотр в раннем восстановительном периоде выявил умеренные когнитивные нарушения у 33 (58,9%) пациентов, выраженные – у 12 (21,4%). У 11 (19,7%) больных ПИКН через

6 месяцев после инсульта отсутствовали.

По данным шкалы MoCA, средние показатели в остром периоде инсульта были несколько хуже по сравнению с ранним восстановительным периодом, однако достоверных различий не наблюдалось. Исходно средний балл по шкале MoCA составил $21,71 \pm 3,26$, при повторном осмотре – $22,05 \pm 3,83$.

Улучшение в когнитивном статусе через полгода после инсульта отмечено у 24 (42,9%) пациентов, отрицательная динамика – у 13 (23,2%). У 19 (33,9%) больных изменения в когнитивном статусе отсутствовали.

Далее включенные в исследование больные были разделены на две группы. Первую группу (n=46) составили пациенты с улучшением когнитивных функций или отсутствием изменений в когнитивном статусе по шкале MoCA, вторую (n=13) – больные с негативной динамикой (прогредиентное снижение когнитивных функций по сравнению с первым осмотром). Средний возраст пациентов в первой группе составил $63,32 \pm 10,38$, во второй – $69,15 \pm 10,29$ года. Воз-

раст больных во второй группе был выше, однако разница не достигла статистической достоверности ($p > 0,05$).

В табл. 1 представлено распределение пациентов в двух сравниваемых группах в зависимости от социально-демографических характеристик.

Как показано в табл. 1, в двух сравниваемых группах не было существенных различий по большинству социально-демографических параметров. Доля мужчин среди пациентов с ухудшением состояния в когнитивной сфере была выше, однако различия не достигли статистической значимости. Достоверные различия были получены по таким параметрам, как трудовая занятость и наличие инвалидности: у работавших пациентов и больных без инвалидности чаще наблюдалась положительная динамика или стационарное течение ПИКН ($\chi^2=9,15$; $p < 0,05$ и $\chi^2=4,13$; $p < 0,05$ соответственно). Вероятно, это было связано с менее выраженными преморбидными нарушениями и большей мотивированностью больных к восстановлению.

Таблица 3. Сопоставление динамики ПИКН и уровня повседневной активности больных

Результаты по шкале Бартель	Улучшение или отсутствие изменений ПИКН (n=43), n (%)	Ухудшение ПИКН (n=13), n (%)
Полная независимость	7 (16,3)	1 (7,7)
Легкая зависимость	17 (39,5)	5 (38,5)
Умеренная зависимость	19 (44,2)	7 (53,8)

Табл. 2 отражает взаимосвязь сосудистых факторов риска с изменениями в когнитивном статусе пациентов через 6 месяцев после перенесенного инсульта.

На основании полученных данных можно сделать вывод: наличие нарушений ритма сердца и хронической сердечной недостаточности было статистически достоверно связано с прогрессивным снижением когнитивных функций в раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта ($\chi^2=6,14$; $p<0,05$ и $\chi^2=4,64$; $p<0,05$ соответственно).

В группе пациентов с ухудшением состояния когнитивных функций чаще выявлялись такие сосудистые факторы риска, как инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, употребление алкоголя. Однако различия были статистически недостоверными ($p>0,05$).

Нами была прослежена зависимость динамики ПИКН от активности повседневной жизни по шкале Бартель (табл. 3).

Больные с ухудшением когнитивных функций реже были независимыми от окружающих людей и по сравнению с группой с улучшением или стационарным течением ПИКН чаще имели более низкий балл по шкале Бартель. Однако данных за корреляционную взаимосвязь нарастания когнитивного дефицита после инсульта со средним баллом по шкале Бартель получено не было.

Структура когнитивного дефицита определена на основании обобщенного анализа данных нейропсихологического тестирования. Три пациента не имели когнитивных нарушений при первичном осмотре. У 21 (39,6%) больного выявлены дизрегуляторные наруше-



Примечание. КН – когнитивные нарушения.

Рисунок. Динамика ПИКН у больных с разным нейропсихологическим профилем

ния, у 5 (9,5%) – преобладали нейродегенеративные расстройства, остальные 27 (50,9%) пациентов имели смешанную этиологию когнитивного дефицита (сосудисто-дегенеративную).

Взаимосвязь динамики ПИКН с исходной структурой когнитивного дефицита представлена на рисунке. Среди пациентов с изолированным сосудистым когнитивным дефектом преобладало улучшение или отсутствие изменений в когнитивном статусе – 19 (90,5%); у 2 (9,5%) больных отмечено ухудшение когнитивных функций. Из 5 человек с нейродегенеративными нарушениями в когнитивном статусе на момент первичного осмотра у 3 (60%) пациентов наблюдалось отсутствие динамики, у 2 (40%) – прогрессивное снижение когнитивных функций. В группе больных со смешанной природой когнитивных нарушений у 18 (66,7%) человек было зарегистрировано улучшение в когнитивном статусе или стабильное течение болезни, 9 (33,3%) – имели негативную динамику. В группах с нейродегенеративными нарушениями и со смешан-

ной этиологией отмечена более высокая частота ухудшения когнитивных функций по сравнению с группой больных с дизрегуляторными нарушениями.

По данным опросника IQCODE, у 24 (42,8%) больных отсутствовали предшествовавшие инсульту когнитивные расстройства, 29 (51,8%) пациентов имели когнитивные нарушения легкой степени выраженности, 2 (3,6%) – умеренные, у 1 (1,8%) больного определены тяжелые когнитивные расстройства.

В табл. 4 отображено влияние предшествовавшего инсульту когнитивного снижения на динамику ПИКН.

Большинство больных с ухудшением или отсутствием динамики в когнитивном статусе не имели когнитивных нарушений до инсульта, у 48,8% выявлены когнитивные расстройства легкой степени выраженности. Умеренные и тяжелые когнитивные нарушения до инсульта у них отсутствовали. Среди лиц с ухудшением в когнитивной сфере легкие когнитивные нарушения до инсульта имели место в 61,5% случаев, у 15,4 и 7,7%

Таблица 4. Влияние предшествовавшего инсульта когнитивного снижения на динамику ПИКН

Когнитивный статус больных до инсульта (по данным IQCODE)	Улучшение или отсутствие изменений (n=43), n (%)	Ухудшение (n=13), n (%)
Отсутствие когнитивных нарушений (<3,0–3,0)	22 (51,2)	2 (15,4)
Наличие когнитивных нарушений легкой степени выраженности (3,01–3,50)	21 (48,8)	8 (61,5)
Наличие умеренных когнитивных нарушений (3,51–4,00)	0	2 (15,4)
Наличие когнитивных нарушений тяжелой степени выраженности (4,01–5,00)	0	1 (7,7)

больных отмечены умеренные и тяжелые доинсультные расстройства.

По результатам исследования выявлена корреляционная взаимосвязь между ухудшением когнитивных функций и наличием доинсультного когнитивного дефицита ($r=0,389$; $p<0,05$).

Обсуждение

ПИКН являются одной из наиболее актуальных проблем в современной неврологии, т.к. они оказывают существенное влияние на процесс восстановления больного, значительно снижая его реабилитационный потенциал. Поэтому для их своевременной диагностики и назначения адекватной терапии требуется оценка когнитивного статуса не только на стационарном этапе, но и после выписки пациента из лечебного учреждения.

В нашем исследовании через 6 месяцев после инсульта у большинства пациентов было отмечено улучшение или отсутствие динамики в когнитивном статусе. Вероятно, это было связано с тем, что все больные, включенные в исследование, не имели афатических нарушений, выраженных двигательных расстройств и депрессии при первичном осмотре. Также данная тенденция может быть обусловлена стабилизацией общего состояния больных в раннем восстановительном периоде инсульта с полным или почти полным регрессом другой неврологической симптоматики, с высокой приверженностью назначенной лекарственной терапии.

У 8 пациентов, имевших в остром периоде инсульта умеренные когнитивные расстройства, а затем продемонстрировавших

нормальное когнитивное функционирование, доинсультного когнитивного дефицита и выраженной кардиальной патологии отмечено не было. Вероятно, хороший прогноз этих больных был также обусловлен тем, что все они исходно имели относительно высокие результаты (24–25 баллов), близкие к норме, по шкале MoCA.

Тем не менее у части пациентов наблюдалось снижение в когнитивной сфере, в основном это были больные со смешанной природой когнитивных расстройств и нейродегенеративной патологией. Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод: прогрессирование когнитивного снижения может зависеть от нейропсихологического профиля больного и подчеркивает необходимость его оценки.

Несмотря на то что у большинства пациентов наблюдалась положительная динамика или отсутствие изменений в когнитивном статусе, в нашем исследовании было зарегистрировано увеличение числа больных с тяжелыми когнитивными нарушениями (с 17,9 до 21,4%). Эти пациенты требуют пристального внимания медицинских специалистов. Еще одна группа, на которую стоит обратить внимание, – это больные с отсутствием динамики ПИКН: т.к. большинство из них имели легкий доинсультный когнитивный дефицит, вероятность ухудшения когнитивных функций через год и более у них очень высока.

На прогрессирование ПИКН после инсульта достоверно влияли такие социально-демографические параметры, как наличие инвалид-

ности и отсутствие трудовой занятости больного. С увеличением возраста число пациентов с ухудшением когнитивных функций возрастало. Также отрицательная динамика ассоциировалась с мужским полом. Сосудистыми факторами риска, которые влияли на прогрессирование когнитивного снижения после инсульта, были наличие нарушения ритма сердца и хронической сердечной недостаточности. Причиной тому, вероятно, было развитие у этих пациентов длительной гипоперфузии мозга, обусловленной кардиальной патологией. Достоверной взаимосвязи с уровнем повседневной активности по шкале Бартель отмечено не было. Однако следует отметить, что более половины пациентов с ухудшением состояния когнитивных функций были умеренно зависимыми от окружающих.

В проведенном нами исследовании была подтверждено, что доинсультное когнитивное снижение оказывает значимое влияние на прогрессирование дефицита после инсульта.

Заключение

Таким образом, оценка динамики состояния когнитивных функций – это важный аспект ведения больных. Выявление у пациентов сосудистых факторов риска, доинсультного когнитивного дефицита и определенного нейропсихологического профиля служит необходимым звеном комплексной оценки состояния больного после инсульта, с помощью которого можно прогнозировать изменения в когнитивной сфере. ■



Список литературы

1. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016; 10 (1): 57–64.
2. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., и др. Динамика когнитивных нарушений у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах на фоне низкодозной нейропротекции препаратом кортексин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2016; 116 (8): 40–3.
3. Чижова В.М., Кардаш О.И. Содержание реабилитационного потенциала постинсультных пациентов как основы ресоциализации. *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2017; 53 (1): 1–9.
4. Gottesman R.F., Hillis A.E. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. – 2010; 9 (9): 895–905.
5. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Постинсультные расстройства: патогенетические и клинические аспекты. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. – 2007; 3: 4–9.
6. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. – 2009; 8 (11): 1006–18.
7. Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения после инсульта. *Медицинский совет. Неврология*. – 2017; 1S: 27–32.
8. Левин О.С., Васенина Е.Е., Дударова М.А., Чимагомедова А.Ш. Отставленное прогрессирование когнитивных нарушений после ишемического инсульта: причины и подходы к коррекции. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2017; 4: 14–19.
9. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. *Медицинский совет*. – 2015; (10): 14–20.
10. Tham W., Auchus A.P., Thong M., et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J. Neurolog. Sci.* – 2002; 203–204: 49–52.
11. Захаров В.В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии. *Нервные болезни*. – 2015; (2): 2–7.
12. Чердак М.А., Яхно Н.Н. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств. *Неврологический журнал*. – 2012; 5 (17): 10–5.
13. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016; 116 (5): 38–42.
14. Jaillard A., Naegele B., Trabucco-Miguel S., et al. Hidden dysfunctioning in subacute stroke. *Stroke*. – 2009; 40 (7): 2473–79.
15. Douiri A., Rudd A.G., Wolfe C.D. Prevalence of post-stroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*. – 2013; 44 (1): 138–45.
16. Jokinen H., Melkas S., Ylikoski R., et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur. J. Neurol*. – 2015; 22 (9): 1288–94.
17. Yu K., Cho S., Oh M., et al. Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea. *Stroke*. – 2012; 44 (3): 786–88.
18. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2017; 9 (3): 68–75.
19. Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2018; 10 (1): 37–42.
20. Киспаева Т.Т., Скворцова В.И. Ранние критерии диагностики когнитивной дисфункции у больных с первым церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение Инсульт)*. – 2008; 108 (S23): 7–9.
21. Остапчук Е.С., Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Формирование и динамика когнитивных нарушений острого периода инсульта у представителей разного возраста. *Успехи геронтологии*. – 2017; 30 (6): 893–900.
22. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez Garcia E., et al. Post-stroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. – 2000; 31 (7): 1494–501.
23. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Когнитивная траектория пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта: роль нейровоспаления и структурных церебральных факторов. *Казанский медицинский журнал*. – 2017; (4): 513–18.

Впервые опубликовано в журнале «Фарматека», №5, 2018 г., стр. 46–52.

На приеме пожилой пациент: похожие жалобы, но разные диагнозы



РНМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

Е.А. Катунина – д.м.н., профессор
Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Увеличение в последние десятилетия доли пожилых людей делает проблему когнитивных нарушений (КН) чрезвычайно актуальной. Подробно рассматриваются причины КН, представлены различия между КН и болезнью Альцгеймера. Обсуждается значение в патогенезе КН артериальной гипертензии и сахарного диабета. В зависимости от причины КН используются различные подходы к их терапии. На начальных стадиях коррекция метаболических расстройств и улучшение тканевой перфузии могут иметь стратегическое значение, особенно для сосудистых КН. Среди нейропротекторных препаратов следует отдавать предпочтение средствам, обладающим мультимодальным действием, имеющим различные точки приложения, обладающим нейротрансмиссивным потенциалом, а также доказанным благоприятным профилем безопасности. В этом плане хорошо себя зарекомендовал Актовегин®. Он имеет в своем составе более 200 органических и неорганических компонентов и именно благодаря этому обладает комплексным механизмом лечебного воздействия. Актовегин® оптимизирует клеточно-тканевое дыхание за счет стимуляции активности ферментов окислительного фосфорилирования (сукцинатдегидрогеназа, пируваткиназа) и способствует переходу в условиях ишемии с энергетически невыгодного анаэробного пути окисления глюкозы на аэробный, повышая энергетический потенциал клетки. Эффективность препарата Актовегин® в ряде плацебо-контролируемых исследований продемонстрирована при сосудистых и смешанных КН. Показано, что его курсовое применение улучшает когнитивные функции – внимание, память, мышление, а также снижает выраженность неврологических симптомов.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, дисциркуляторная энцефалопатия, инсульт, болезнь Альцгеймера, нейропротекторы, Актовегин®.

Е.А. Katunina – MD, Professor

Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics FSBEI HE RNSMU n.a. N.I. Pirogov of RMH, Moscow

Older patient at a doctor's appointment: similar complaints, but different diagnosis

The increase in the proportion of older people in recent decades makes the problem of cognitive impairment (CI) as extremely important. The causes of the CI are considered in detail, the differences between the CI and Alzheimer's disease are presented. The importance of arterial hypertension and diabetes in the pathogenesis of CN is discussed. Depending on the cause of the CIs, different approaches to their therapy are applied. At the initial stages, the correction of metabolic disorders and improvement of tissue perfusion may be of strategic importance, especially for vascular CIs. Among neuroprotective drugs, preference should be given to preparations with multi-modal action, having different points of application, having neurotransmitter potential and proven favorable safety profile. In this regard, Actovegin® showed good results. It is composed of more than 200 organic and inorganic components, and because of that has a complex mechanism of therapeutic effects. Actovegin® optimizes cell and tissue respiration by stimulating the activity of enzymes of oxidative phosphorylation (succinate dehydrogenase, pyruvate kinase) and, under ischemic settings, facilitates the transition from energetically unfavorable anaerobic oxidation of glucose to aerobic oxidation, increasing the energy potential of the cells. A number of placebo-controlled trials have demonstrated efficiency of Actovegin® in vascular and mixed CIs. It is shown that its course application improves cognitive functions – attention, memory, thinking, and reduces the severity of neurological symptoms.

Keywords: cognitive impairment, dyscirculatory encephalopathy, stroke, Alzheimer's disease, neuroprotectors, Actovegin®.

Меняющаяся в последние десятилетия структура населения с увеличением доли пожилых людей делает проблему когнитивных нарушений (КН) все более

актуальной. Согласно эпидемиологическим исследованиям, КН выявляются не менее чем у 15% лиц старше 65 лет [1]. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания

являются важнейшим фактором риска развития КН, именно терапевты и семейные врачи сталкиваются с этой проблемой на самых ранних стадиях. Чаще всего КН



ассоциируются с нарушениями памяти, частой забывчивостью. Вместе с тем круг КН значительно шире. Это снижение концентрации и устойчивости внимания, быстрая утомляемость, нарушение ориентации в пространстве (на малознакомой улице, в супермаркете), утрата профессиональных и бытовых навыков, в т.ч. при пользовании бытовой техникой, речевые проблемы. К сожалению, широко распространенным остается мнение о закономерности и неизбежности снижения когнитивных функций в пожилом возрасте, поэтому врачи не всегда уделяют должное внимание подобным жалобам. Вместе с тем результаты многочисленных исследований показывают принципиальную разницу между возрастными особенностями когнитивных функций и их патологическими изменениями, чаще всего обусловленными процессами сосудистого или нейродегенеративного характера. С возрастом может снижаться динамическая составляющая когнитивного процесса, что проявляется замедленностью включения в него; увеличением времени, необходимого для того, чтобы настроиться на решение той или иной задачи; снижением скорости переработки информации и помехоустойчивости к отвлекающим факторам; инертностью мышления. Однако, несмотря на большую затрату времени, качество выполнения задания пожилым здоровым человеком может оставаться на прежнем уровне. Важно отметить, что подобные изменения нарастают очень медленно. Нормальное старение никогда не приводит к утрате ранее приобретенных знаний и навыков, снижению профессиональной компетентности или нарушению запоминания текущих событий. Изменение познавательных функций в рамках возрастной нормы никогда не сопровождается дезадаптацией, не влияет на поведенческую активность (роль в семье, хобби, социальную позицию) пожилого человека.

Принципиальным отличием КН являются нарастающий ха-

рактер жалоб, прогрессирующие изменения в различных сферах, которые становятся заметными для окружающих. КН – это всегда повод для диагностического поиска, и у любого врача должна присутствовать настороженность в отношении этой проблемы. Кроме активных жалоб со стороны пациента или его родственников врачу следует обращать внимание на способность пожилого человека самостоятельно излагать свой анамнез, повторять рекомендации, которые давались ему ранее. Симптом поворачивающейся головы, когда пациент постоянно обращается за помощью к родственнику при ответах на вопрос, должен настораживать врача. Важно объективизировать имеющиеся проблемы с помощью простых психометрических тестов. В качестве скрининговой шкалы нередко используют методику Mini-Cog, включающую запоминание 3 простых слов (лимон, ключ, мяч), и рисование часов с расставлением стрелок, соответствующих 11 часам 10 минутам. Тест считается пройденным, если пациент воспроизводит 2–3 из запоминаемых слов и правильно отображает время на часах (он должен самостоятельно отобразить циферблат, на нем цифры, указать время стрелками). После установления факта когнитивного снижения важно разобраться в причинах, приведших к подобным проблемам.

В первую очередь надо исключить субъективные расстройства памяти и внимания, характерные для пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. Для таких больных характерно обилие жалоб на отсутствие сил, быструю утомляемость, угнетенный фон настроения, нарушения сна с ранними пробуждениями и трудностями засыпания, рассеянность, снижение аппетита, уменьшение мотивации. Обычно пациенты связывают свое болезненное состояние с каким-то определенным событием, которое послужило толчком для подобных жалоб. Для таких больных характерна приверженность симптоматике, суточному и сезон-

ному ритмам (наиболее тягостное состояние в утренние часы, в осенне-зимний период). При ответе на вопросы, требующие концентрации внимания, пациенты с депрессией часто отвечают: «Я не знаю», «Я не помню», «Видите, что со мной стало». Пациенты с депрессией демонстрируют одинаковую недостаточность краткосрочной и долгосрочной памяти, восприятия эмоционально значимых событий. При этом у них не выявляется нарушений в понимании речи, навыков, ориентации. Вместе с тем необходимо помнить, что тревожно-депрессивные расстройства могут быть реакцией на развивающуюся когнитивную недостаточность или относятся к начальным симптомам болезни Альцгеймера (БА), хронической сосудистой мозговой недостаточности. При подозрении на наличие депрессии пациентов необходимо направить на консультацию к неврологу или психотерапевту для дообследования и назначения при необходимости терапии антидепрессантами.

Нарушения памяти и внимания, замедленность речи, общая заторможенность у пожилого человека могут быть следствием употребления лекарственных препаратов – бензодиазепинов, барбитуратов, трициклических антидепрессантов, нейролептиков, холинолитиков. Поэтому, собирая анамнез у пациента с когнитивными жалобами, врач обязательно должен затронуть этот вопрос.

Многие пациенты с развивающимся когнитивным снижением предпочитают акцентировать внимание врача на таких симптомах, как головокружение, шум в ушах, головная боль, неустойчивость при ходьбе. В основе таких жалоб лежит нарушение кровоснабжения глубинных отделов головного мозга на фоне микроангиопатии, обусловленной артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) или их сочетанием. С поражением мелких сосудов связано формирование лакунарных инфарктов, микроинфарктов, микрокровоизлияний, а также лейкоареоза [2]. По данным

экспериментальных работ и патоморфологических исследований, когнитивное снижение связано прежде всего с вовлечением таламуса, базальных ганглиев и белого вещества перивентрикулярного пространства [2]. Эти структуры относятся к зоне терминального кровоснабжения с минимальной представленностью коллатералей, что определяет ее особую чувствительность к повышению как артериального давления, так и артериальной гипотонии. Развивающаяся картина хронической недостаточности кровоснабжения (дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭП) при АГ имеет ряд характерных симптомов, включающих наряду с КН различной степени выраженности нарушения походки, тазовые и эмоционально-аффективные расстройства [3]. Одной из частых жалоб является таковая на замедление ходьбы, неустойчивость при поворотах, укорочение шага, шарканье ногами, невозможность варьировать темп ходьбы. Нарушения ходьбы нарастают при неровностях на поверхности, необходимости преодоления препятствий, при отвлечении внимания. Для повышения устойчивости пациенты стараются шире расставлять ноги, балансируют руками. Наибольшую сложность вызывают повороты, во время которых пациент делает много мелких дополнительных шагов, стараясь развернуть туловище. В этот момент нередко возникают падения. Сидя на стуле, такие пациенты способны активно имитировать ходьбу, не проявляя нарушений моторики, у них не обнаруживается снижения силы или координации в ногах. Однако, как только они встают – возникают проявления апраксии ходьбы (лобная апраксия), обусловленные разобщением между подкорковыми структурами и лобной долей.

Другой характерной особенностью больных ДЭП являются тазовые расстройства в виде учащенного мочеиспускания, императивных позывов, необходимости натуживания, ночной полиурии, никтурии. В последующем присое-

диняются отдельные «паркинсонические» черты в виде гипомимичности, общей замедленности. У части больных имеются жалобы на поперхивание жидкой пищей, непроизвольный смех или плач – симптомы псевдобульбарного синдрома. В основе развития этих нарушений также лежит разобщение корково-подкорковых зон вследствие лакунарных инфарктов и лейкоареоза. В структуре КН при хронической недостаточности мозгового кровотока лежат нейродинамические и регуляторные расстройства, сопровождающиеся выраженными нарушениями внимания, обобщения, выделения главного и второстепенного, сходств и различий, негрубыми нарушениями краткосрочной памяти. Память на события жизни сохранна. При прогрессировании ДЭП степень КН может достичь уровня деменции с нарушением памяти, бытовых навыков, речевых функций, дезориентацией во времени и пространстве. Таким образом, КН при хронической недостаточности мозгового кровоснабжения не только обладают специфичностью нейропсихологического профиля (преобладание нарушений внимания, скорости реакции над нарушениями памяти; отсутствие речевых расстройств, навыков, узнавания), но и сочетаются с двигательными или иными неврологическими проявлениями. С целью подтверждения диагноза ДЭП необходимо проведение нейровизуализационного исследования (КТ/МРТ) головного мозга и выявление диффузного поражения белого вещества (лейкоареоза, объем которого обычно превышает 10% от объема белого вещества полушарий) и/или множественных лакунарных очагов, атрофических изменений.

КН могут проявляться в рамках энцефалопатии, развившейся на фоне диабета. Установлено, что СД 2 типа повышает риск развития деменции в 1,9 раза, инсулинотерапия – в 4,3 [4]. Инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению

их стенки, способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Наряду с поражением мелких сосудов и изменением их реактивности СД обладает мощным проатерогенным действием. Результаты нейроморфологических исследований свидетельствуют о тесной корреляции СД с лакунарными инфарктами, лейкоареозом и субкортикальной атрофией [4]. Наряду с жалобами, характерным, для ДЭП на фоне АГ, такие больные могут иметь в анамнезе транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты, связанные с атеротромботическими процессами. У больных, перенесших атеротромботический инсульт, могут выявляться очаговые симптомы в виде парезов, гемипарестезии, нарушений памяти, функции черепно-мозговых нервов, координации. Кроме того, нейропсихологический профиль таких пациентов будет сопровождаться локальными корковыми когнитивными симптомами – нарушениями речевого высказывания и/или понимания речи, утратой навыков (апраксия), распознавания сенсорной информации, поступающей от органов чувств (агнозия). У больных СД часто обнаруживается полиневропатия, проявлением которой могут быть жалобы на онемение, ощущение ползания мурашек, боли и слабость в конечностях. При исследовании походки наибольшие затруднения из-за нарушения глубокой чувствительности может вызывать ходьба с закрытыми глазами, в темноте. Наряду с МРТ головного мозга в комплекс исследования пациентов с КН и СД должна входить ультразвуковая доплерография магистральных сосудов головы и конечностей, а также электромиография.

Венозная дисциркуляция также может сопровождаться жалобами на снижение памяти, концентрацию внимания, быструю утомляемость. Нарушение венозного оттока может быть вызвано сердечно-легочной патологией у пациентов с хронической правожелудочковой недостаточностью, хронической обструктивной болез-



нью легких. Венозные нарушения характерны и для ДЭП на фоне АГ. У больных АГ признаки нарушения венозного оттока регистрируются в 91% случаев, на 1–2-й стадиях – в 55%. Типичной жалобой пациентов с венозной патологией является утренняя головная боль, которая усиливается при наклоне головы, кашле, натуживании, курении или приеме алкоголя. Как правило, головная боль диффузная, симметричная, распирающая, монотонная. Она может сопровождаться головокружением, шумом в голове или ушах, чувством дискомфорта, «усталости» в глазах в утренние часы (симптом «песка в глазах»), легкой заложенностью носа. После ночного сна у таких больных отмечается пастозность лица, «мешки» под глазами. Характерно уменьшение симптомов после потребления кофе, крепкого чая, кофеин-содержащих напитков, небольшой физической нагрузки. Такие больные хуже всего чувствуют себя при перемене погоды, сопровождающейся снижением атмосферного давления.

Прогрессирующая забывчивость, потеря навыков заставляют прежде всего исключить нейродегенеративную природу заболевания – болезнь Альцгеймера. Наиболее уязвимой при БА является краткосрочная память. Изменения нарастают очень медленно. Обычно от начала заболевания до появления симптоматики проходит 10–15 лет. Пациент не запоминает содержания беседы, не может воспроизвести сюжет только что просмотренной телепередачи или прочитанного текста. Для пациентов с БА при нейропсихологическом тестировании характерна неэффективность смыслового заучивания и подсказок при воспроизведении. Если пациенту при ДЭП подсказка исследователя, касающаяся категории запоминаемого слова (например, пациент забыл название цветка, и врач напоминает ему, что вспоминаемое слово относилось к категории цветы), позволяет улучшить воспроизведение, то при БА этот прием не эффективен. Память

на отдаленные события остается более сохранной. Но со временем пациент начинает путать хронологическую последовательность основных событий, стираются значимые эпизоды. На развернутых стадиях БА больной не в состоянии запомнить не единого слова, не помнит своего имени, полностью дезориентирован во времени и пространстве. Наряду со снижением памяти утрачивается критика к своему поведению. Пациенты становятся грубыми, неопрятными, перестают соблюдать простейшие гигиенические требования. Важной особенностью БА является нарушение оптико-пространственных функций. Пациенты уже на начальных стадиях болезни испытывают трудности в определении пространственных соотношений, при расстановке стрелок на циферблате нарисованных часов, копировании геометрических фигур. Впоследствии появляются проблемы ориентации на улице, в магазине, в квартире. Из-за выраженных нарушений зрительного восприятия пациент перестает узнавать близких, а затем и идентифицировать свое изображение в зеркале.

Рано в патологический процесс вовлекаются речевые функции. Нарушается понимание речи, сначала грамматически сложных фраз, а затем развивается отчуждение смысла слов. В экспрессивной речи наблюдаются замедленность, бедность содержания, парафазии, затруднения в назывании предметов. Страдают чтение и письмо. На более поздних стадиях БА возникают апраксические нарушения, приводящие к утрате бытовых навыков и полной беспомощности. Первоначально пациент испытывает трудности при пользовании бытовыми приборами, телефоном, при приготовлении пищи, а затем не может воспользоваться столовыми приборами, самостоятельно одеться, умыться, разобрать постель. Рано нарушаются счетные операции. Уже на самых ранних стадиях больные теряют способность посчитать сдачу в магазине, появляются сложности при оплате

коммунальных платежей. Наряду с нарушением когнитивных функций у пациентов с БА часто развиваются депрессия, тревога, апатия. Для поздних стадий характерны поведенческие и психотические нарушения. Появляются беспокойство, агрессивность, вокализации, иллюзии, зрительные галлюцинации и бредовые опасения. Нарушается цикл сон-бодрствование.

Неврологическая симптоматика скудна вплоть до поздних стадий болезни, когда у пациентов могут развиваться акинетико-ригидный синдром, миоклонии, эпилептики, растормаживание хватательного рефлекса. Причиной смерти, как правило, является пневмония или восходящая уrogenитальная инфекция.

Обязательным признаком, подтверждающим БА, являются невровизуализационные изменения в виде двусторонней атрофии гиппокампа, префронтальных отделов лобных долей, теменной и височных долей, расширение корковых борозд и желудочковой системы.

КН могут быть следствием перенесенного инсульта [5]. Согласно проведенным исследованиям, после первого инсульта КН наблюдаются у 60–80% больных, у 30% – развивается деменция [1]. Развитие КН после инсульта связано со значительным поражением вещества головного мозга, прежде всего корковых отделов, а также с вовлечением «стратегических» зон (лобная доля, таламус, угловая извилина). Речевые расстройства, апраксия, агнозия, нарушения памяти развиваются остро наряду с другими очаговыми симптомами. В последующие 6–12 месяцев может наблюдаться стабильное течение или частичный/полный регресс симптомов. Нередко возникает ситуация, когда незначительный по своим размерам инсульт может декомпенсировать доинсультные сосудистые изменения головного мозга. При этом КН, впервые диагностируемые после инсульта, обусловлены не столько инсультом, сколько обширным поражением головного мозга на фоне хрониче-

ской сосудисто-мозговой недостаточности.

К более редким причинам постепенно нарастающего когнитивного дефицита относится нормотензивная гидроцефалия. В основе заболевания лежит нарушение баланса между продукцией ликвора и его всасываемостью. В результате повышенного давления ликвор давит на стенки желудочков, вызывая их расширение и вторичное изменение перивентрикулярного белого вещества. Клиническая картина заболевания складывается из нарушений ходьбы, КН и недержания мочи (триада Хакима-Адамса). Нарушения ходьбы напоминают изменения, возникающие у больных ДЭП на фоне АГ, – по типу апраксии. Походка замедленна, мелкими шажками с широко расставленными ногами, с трудностями инициации ходьбы. На начальных этапах пациентов беспокоит учащенное мочеиспускание, а при прогрессировании КН – недержание с не критичностью пациентов к данной проблеме. Нарастание КН наблюдается за период 6–12 месяцев и также напоминает проявления ДЭП – замедленная скорость психических процессов, снижение мотивации, дизрегуляторные нарушения памяти. В основе всех клинических проявлений лежит сдавление расширенными желудочками проходящих в околожелудочковом пространстве проводников, идущих от подкорковых отделов к лобной коре. Решающее значение в диагностике нормотензивной гидроцефалии имеет КТ/МРТ головного мозга. Своевременно проведенная шунтирующая операция позволяет в большинстве случаев достигать положительного результата.

Таким образом, снижение когнитивных функций может наблюдаться при достаточно большом круге заболеваний.

С целью правильного установления диагноза необходимо уточнить ряд вопросов:

- подробно собрать анамнез

(когда начались проблемы, с чем больной их связывает);

- выявить сопутствующие заболевания (АГ, СД, артериальная гипотония, сердечно-легочная патология);
- оценить динамику изменения когнитивных функций (стабильны или насколько быстро прогрессируют их нарушения), определить, что изменилось (внимание, скорость реакции, память, речь);
- определить имеющиеся неврологические симптомы;
- охарактеризовать изменения, выявленные при КТ/МРТ головного мозга.

В зависимости от причины КН используются различные подходы к терапии.

Лечение КН любой степени тяжести должно складываться из нескольких компонентов:

- устранение или коррекция этиологических факторов заболевания (прежде всего лечение АГ, СД, гиперхолестеринемии, снижение уровня гомоцистеина и т.д.);
- коррекция метаболических процессов в головном мозге и улучшение микроциркуляции;
- нейротрансмиттерная терапия (направленная на коррекцию уровня дофамина, норадреналина, ацетилхолина, глутамата);
- нейротрофическая терапия;
- симптоматическая терапия сопутствующих расстройств (депрессии, тревоги, апатии, психотических нарушений);
- немедикаментозные мероприятия (тренировка памяти, использование зрительных и слуховых «напоминаний», коммуникативных блокнотов и т.д.).

На начальных стадиях коррекция метаболических расстройств и улучшение тканевой перфузии могут иметь стратегическое значение, особенно для сосудистых КН.

Среди нейропротекторных

препаратов следует отдавать предпочтение средствам, обладающим мультимодальным действием, имеющим различные точки приложения, обладающим нейротрансмиттерным потенциалом, а также доказанным благоприятным профилем безопасности. Применение нейропротекторов при ДЭП позволяет стимулировать энергетические процессы в клетке в условиях уменьшения доставки кислорода и глюкозы, воздействовать на механизмы апоптоза и стимулировать процессы нейропластичности.

Среди препаратов нейропротекторного действия хорошо себя зарекомендовал Актовегин®. Он имеет в своем составе более 200 органических и неорганических компонентов и именно благодаря этому обладает комплексным механизмом лечебного воздействия. Актовегин® оптимизирует клеточно-тканевое дыхание за счет стимуляции активности ферментов окислительного фосфорилирования (сукцинатдегидрогеназа, пируваткиназа) и способствует переходу в условиях ишемии с энергетически невыгодного анаэробного пути окисления глюкозы на аэробный, повышая энергетический потенциал клетки [6, 7]. В состав препарата входят инозитол-фосфат-олигосахариды, которые стимулируют активность переносчиков глюкозы и тем самым увеличивают ее содержание в клетках [7]. Важно отметить, что данный механизм срабатывает в условиях инсулинорезистентности, которая может иметь место у больных СД. При применении препарата Актовегин® в условиях гипоксии в 3,5 раза увеличивается доставка кислорода к клеткам мозга и на 32% повышается содержание глюкозы [6, 7]. Таким образом, несмотря на ограничение при ишемии поступления в клетку основных субстратов, Актовегин® помогает оптимизировать метаболические процессы. Подобный механизм действия универсален и проявляется не только в нейрональных



клетках, что обуславливает широкое применение препарата в практике различных специалистов – окулистов, эндокринологов, хирургов, терапевтов, акушеров, гинекологов. Нормализация энергетических процессов происходит и в клетках эндотелия, что уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции, способствует высвобождению простаглицлина и оксида азота с мощным вазодилатирующим действием и улучшает микроциркуляцию [8]. Поскольку вены мозга тонкостенные, интиму составляет один слой эндотелия, улучшение его функций сказывается и на нормализации венозного оттока. Поэтому в настоящее время Актовегин® рассматривается как препарат базовой терапии пациентов с хроническими формами нарушения венозного кровотока.

Другим вектором действия препарата Актовегин® является его антиоксидантный эффект за счет стимулирования активности супероксиддисмутазы [9, 10]. Исследования, проведенные на модели гиппокампальных нейронов крыс *in vitro*, показали, что Актовегин® способен стимулировать нейрогенез, ветвление дендритов и образование новых синапсов, а также уменьшать выраженность апоптоза [11]. В эксперименте было доказано, что Актовегин® блокирует активность каспазы 3 – важнейшего индуктора апоптоза. Помимо этого, недавно установлено, что препарат ингибирует активность полимеразы поли-АДФ-рибозы – ядерного фермента, избыточная активация которого может запускать процессы клеточной гибели при таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия. Также было установлено, что Актовегин® способен модулировать активность нуклеарного фактора NF- κ B, играющего важную роль

в регуляции процессов апоптоза и воспаления.

Эффективность препарата Актовегин® при сосудистых и смешанных КН продемонстрирована в ряде плацебо-контролируемых исследований [12–15]. Показано, что его курсовое применение улучшает когнитивные функции – внимание, память, мышление, а также снижает выраженность неврологических симптомов. В 2013 г. был предпринят систематический обзор эффективности препарата Актовегин® при различных видах деменции. «Улучшение» или «значительное улучшение» (шкала общего клинического впечатления) наблюдалось у 70% пациентов в группе, получавшей Актовегин®, в то время как в контрольной группе только 35% больных отметили подобный эффект терапии [16].

Важно отметить, что во всех исследованиях подчеркивается хорошая переносимость и безопасность применения препарата. Число побочных эффектов сопоставимо с таковым в группах плацебо [12–16].

В 2014 г. завершилось крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке когнитивных функций пациентов после инсульта на фоне лечения препаратом Актовегин®, получившее название АРТЕМИДА. Его результаты были доложены на I Конгрессе Европейской академии неврологов в Берлине летом 2015 г. Больным старше 60 лет, перенесшим инсульт, со 2-й недели заболевания на протяжении 3 недель назначался Актовегин® в дозе 2000 мг/сут. внутривенно капельно. Затем пациентов переводили на прием таблетированной формы препарата в дозе 1200 мг/сут., которую они получали еще 21 неделю. Общий курс лечения препаратом составил 6 месяцев; далее следовал 6-месячный курс наблюдения. После этого проводился

сравнительный анализ между группами с использованием шкал для нейропсихологического тестирования. Результаты исследования показали, что 6-месячная терапия препаратом Актовегин® оказалась достоверно эффективней плацебо в отношении улучшения когнитивных функций для пациентов с инсультом. Важно отметить, что исследование когнитивных функций в динамике через 6 месяцев после окончания приема препарата подтвердило имеющиеся преимущества в группе, получавшей Актовегин®. Число нежелательных эффектов было примерно одинаковым в обеих группах, что вновь подтвердило благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата, в т.ч. и пожилыми людьми [17].

Для лечения хронического нарушения мозгового кровообращения, сосудистых КН Актовегин® назначают в суточной дозе 600–1200 мг в течение 1–3 месяцев. Курс терапии можно начинать с инъекционных форм (15–30 мл) внутривенно в течение 10 дней, а затем переходить на таблетированную форму препарата. Есть отдельные исследования, демонстрирующие дозозависимый эффект препарата Актовегин® у пациентов с сосудистыми КН, поэтому его доза может достигать 2000 мг/сут. Рекомендуются повторные курсы лечения препаратом Актовегин® 2–3 раза в год. Стоит отметить, что указанные выше дозировки и формы можно не только назначать последовательно, но и комбинировать их, используя, например, инъекционные формы препарата в первой половине дня и пероральный прием таблеток во второй. Так, суточная доза препарата Актовегин® 600 мг может быть достигнута назначением 5 мл препарата внутримышечно или 10 мл внутривенно в первой половине дня, а далее приемом 1–2 таблеток во второй половине дня. ■

Список литературы

1. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. – М., 2013. – 160 с.
2. Giannakopoulos R., Gold G., Kovari E., von Gunten A., Imhof A., Bouras C., Hof P.R. Assessing the cognitive impact of Alzheimer disease pathology and vascular burden in the aging brain: the Geneva experience. *Acta Neuropathol.* – 2007; 113: 1–12.
3. Катунина Е.А. Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2015; 7 (3): 62–9.
4. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., Zhang H., Chin S.L., Rao-Melacini P., Rangarajan S., Islam S., Pais P., McQueen M.J., Mondo C., Damasceno A., Lopez-Jaramillo P., Hankey G.J., Dans A.L., Yusuf K., Truelsen T., Diener H.C., Sacco R.L., Ryglewicz D., Czlonkowska A., Weimar C., Wang X., Yusuf S. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* – 2010; 376: 112–23.
5. Катунина Е.А. Сосудистые когнитивные нарушения и возможности их коррекции. *Фарматека.* – 2013; 7: 12–6.
6. Giarola P. Effects of blood extract on plasma lipids, blood coagulation, fibrinolysis, and platelet aggregation in experimental hypercholesterolemia of rabbits. *Arzneim-Forsch.* – 1974; 24: 925–28.
7. Machicao F., Muhlbacher C., Haring H. Inositol phosphooligosaccharides from a dialysate (Actovegin) obtained from blood mimic the effect of lipogenesis glucose transport and lipolysis in rat adipocytes. *Akt. Endokr. Stoffw.* – 1989; 10: 111.
8. Schonwald D., Sixt B., Machicao F., Marx E., Haedekamp G., Bertsch S. Enhanced proliferation of coronary endothelial cells in response to growth factors is synergized by hemodialysate compounds *in vitro*. *Res. Exp. Med. (Berlin).* – 1991; 191 (4): 259–72.
9. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons *in vitro*. *Neuromolecular Med.* – 2011; 13 (4): 266–74.
10. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E., Ziegler D., Elmlinger M. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2011; 120 (3): 132–38.
11. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons *in vitro*. *Neuromolecular Med.* – 2011; 13 (4): 266–74.
12. Шапраханова Н.В., Кадыков А.С. Нейрометаболическая терапия больных с заболеваниями нервной системы. Возможности применения Актовегина. *РМЖ.* – 2008; 16 (26): 1722–25.
13. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). *РМЖ.* – 2002; 10 (12): 543–46.
14. Селезнева Н.Д., Михайлова Н.М., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Исследование эффективности и безопасности актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. *Психиатрия.* – 2009; 1: 37–50.
15. Kanowsky S., Kinzler E., Lehman E., et al., Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Parmacopsychiat.* – 1995; 28: 125–33.
16. Donoghue J. Актовегин в лечении деменции: систематизированный обзор исследований и анализ их результатов с использованием показателя NNT. *Клиническая фармакология и терапия.* – 2013; 22 (4): 70–5.
17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01582854?term=ARTEMIDA&rank=1§=X1256#all>

Впервые опубликовано в журнале «Фарматека», №13, 2016 г., стр. 19–25.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА АКТОВЕГИН®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан
№014324, 014325, 014326 от 4 апреля 2018
14956 от 11 мая 2018

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* – депротенинизированный гемодериват 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 – (К 90), магния стеарат, тальк. *состав оболочки:* сахараза, титана диоксид (Е 171), краситель хинолиновый желтый лак алюминиевый (Е 104), воск горный гликолевый, повидон (К-30), макрогол-6000, акации камедь, гипромеллозы фталат, диэтилфталат, тальк.

Описание. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой зеленовато-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 фосфо-олигосахариды 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 повреждений 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 артериол 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 расстройства 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 расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

Показания к применению. В составе комплексной терапии:

-симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию; - 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 внутриартериально. Инструкция по использованию ампул с одной точкой излома:



возьмите ампулу так, чтобы верхушка, содержащая метку, находилась вверх. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз. Отломать верхушку ампулы, надавливая на метку. В зависимости от степени тяжести клинической картины, сначала следует вводить по 10–20 мл препарата внутривенно или внутриаартериально 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 внутриаартериально 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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); не известно (не может быть оценена 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.

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 незначимо. 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 25С. 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 (Инъекции). Такеда Австрия ГмбХ., Австрия. Ст. Питер штрассе 25, 4020 Линц, Австрия/ St. Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria.

Производитель (Таблетки). «Такеда ГмбХ», Леницштрассе 70-98, 16515 Ораниенбург, Германия. «Takeda GmbH», Lehnitzstrasse 70-98, 16515 Oranienburg, Germany

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 (727) 2444004
Номер факса (727) 2444005
Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com



Боковой амиотрофический склероз вследствие повреждения периферических нервов

Экспериментальное исследование патогенетических взаимосвязей в развитии нейродегенеративного процесса.

Гипотезы этиопатогенеза бокового амиотрофического склероза

Боковой амиотрофический склероз, или болезнь Лу Герига, – медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, сопровождающееся поражением моторных нейронов. Известно, что более 90% случаев патологии являются спорадическими и не обусловлены наследуемыми генетическими мутациями. Указанное заболевание характеризуется вариабельностью дебюта двигательных нарушений и характером прогрессирования патологического процесса.

Степень вовлеченности поражения верхних и нижних мотонейронов может варьировать. При этом у отдельных пациентов изначально могут определяться лишь симптомы повреждения верхних мотонейронов с последующим развитием патологического процесса по мере прогрессирования заболевания. В то же время было показано, что среди пациентов с симптомами поражения нижних двигательных нейронов объединяющей характерной чертой клинической картины заболевания является то, что независимо от первичной локализации процесса нейродегенеративные изменения распространяются непрерывно вдоль спинного мозга, приводя к прогрессирующему снижению и ограничению двигательных функций.

До настоящего времени остаются неизвестными причины, по которым патологический процесс начинается в той или иной группе мотонейронов. По мнению исследователей вопроса, подобная клиническая разница свидетельствует о потенциальном присутствии значимых факторов, определяющих исходную локализацию дегенеративных изменений. В соответствии с этим одна из ранее выдвинутых гипотез предполагает значимость травматических повреждений периферических нервов или травм головы в патогенезе бокового амиотрофического склероза. Тем не менее потенциал терапии пациентов с диагнозом бокового амиотрофического склероза все еще ограничен поддерживающими методами лечения. Поэтому детализация аспектов патогенеза заболевания по-прежнему сохраняет свою актуальность.

В недавнем исследовании, проведенном научными сотрудниками Университета Иллинойса в Чикаго (University of Illinois at Chicago), США, были представлены данные о том, что триггером патологических изменений, сопровождающих развитие бокового амиотрофического склероза, могут служить очаговые поражения периферических нервов. Статья по материалам исследования будет опубликована в печатной версии издания «Neurobiology of Disease» в апреле 2019 г.

Роль травматического повреждения периферических нервов

В экспериментальном исследовании моделированного нейродегенеративного процесса у животных ученым впервые удалось продемонстрировать, что повреждения периферических нервов могут провоцировать возникновение и распространение изменений, сопровождающих развитие бокового амиотрофического склероза. Установлено, что у лабораторных крыс с генетически моделированным заболеванием на фоне повреждения периферических нервов наблюдается аномальный воспалительный ответ на уровне нейронов спинного мозга. При этом распространение воспалительного и нейродегенеративного процесса способствует развитию прогрессирующей мышечной слабости.



Одна из наиболее изученных генных мутаций при боковом амиотрофическом склерозе – мутации гена супероксиддисмутазы-1 (SOD1). В своем исследовании ученые наблюдали лабораторных крыс с мутированными формами гена SOD1, что проявлялось наличием у животных более высокого уровня фермента SOD1 и развитием симптомов, подобных таковым при болезни Лу Герига у людей, включая прогрессирующую мышечную слабость, начиная с 15-недельного возраста.

В ходе экспериментального исследования было проведено хирургическое повреждение периферического нерва задних конечностей как у животных с мутацией гена SOD1, так и у крыс дикого типа (контрольная группа) в возрасте 10 нед. Однако, несмотря на то, что у всех животных после оперативного вмешательства наблюдались ограничения функций задней конечности, у грызунов дикого типа со временем почти полностью восстановилось исходное здоровое состояние в течение нескольких недель. В то же время у крыс с мутацией гена SOD1 по-прежнему сохранялись явления астении в оперированной конечности с распространением подобной же симптоматики на другую конечность. Также установлено, что у животных, подвергшихся хирургической травматизации, сохранялся выраженный пролонгированный воспалительный ответ при повышении концентрации клеток микроглии и астроцитов в тканях спинного мозга, связанных с локусом поврежденных нейронов. Кроме того, воспалительные явления и усиленная миграция

указанных маркеров воспалительного процесса распространялись на соседние области.

В обсуждении результатов работы авторы указали на то, что подобное расширение зон воспалительного процесса могло бы потенциально объяснять механизм распространения нейродегенеративных изменений, начиная с первичного локуса травматизации нервных тканей. Кроме того, как подчеркнули исследователи, микроглия выполняет множество функций. Одна из них состоит в усечении и функциональной деактивации межнейронных синапсов. Поскольку же синапсы имеют решающее значение для нормального функционирования и развития нейронных сетей, усиление воспалительных явлений и концентрации глиальных клеток, наблюдаемых в эксперименте на животных, коррелировало с сокращением межнейронных синапсов в два раза. По мнению исследователей, именно цепная реакция гибели клеток может быть причиной прогрессирующей мышечной астении, наблюдаемой при боковом амиотрофическом склерозе.

Практические перспективы теоретических наблюдений

Комментируя ход исследования, заведующий кафедрой неврологии и реабилитации Университета Иллинойса в Чикаго, профессор Джеффри А. Лоэб (Jeffrey A. Loeb) отметил: «Наши результаты показали, что единичные повреждения нервов, которые достаточно ограничены в масштабе для того, чтобы вызывать преходящую астению, могут инициировать каскад воспалительных реакций в нейронах спинного мозга с последующей эскалацией и распространением нейродегенеративного процесса у генетически восприимчивых животных». Также ученый подчеркнул, что возможность инициации патологического процесса в результате травматизации нервных тканей предлагает новую модель изучения нюансов патогенеза заболевания у животных, что в последующем могло бы послужить для тестирования потенциальных методов терапии бокового амиотрофического склероза, направленных на блокирование процесса распространения нейродегенерации с момента дебюта клинических симптомов заболевания. Поскольку медицинское сообщество все еще не располагает доступными и достоверными методами лечения, которые бы позволяли значимо замедлить или приостановить прогрессирование патологического процесса у пациентов с болезнью Лу Герига, в настоящее время авторы исследования сосредоточены на поиске препаратов именно с таким потенциалом.

Schram S., Chuang D., Schmidt G. et al. (2019) Mutant SOD1 prevents normal functional recovery through enhanced glial activation and loss of motor neuron innervation after peripheral nerve injury. *Neurobiol. Dis.*; 124: 469–478. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.12.020 [Epub 2018, Dec. 27].

University of Illinois at Chicago (2019) Can a nerve injury trigger ALS? *Science Daily*, Feb. 20.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Дисфагия после инсульта: как помочь пациенту

Результаты Кокрейновского обзора от 2018 г.

Распространенность дисфагии после инсульта по разным данным составляет 27–64%. Как правило, симптомы дисфагии регрессируют самостоятельно на протяжении 2 нед. после перенесенного инсульта, однако 15% выживших после него по-прежнему испытывают проблемы с глотанием в течение 1 мес., а многие из этих людей нуждаются в длительном кормлении через зонд. Осложнения дисфагии включают аспирацию, которая приводит к инфицированию бронхолегочной системы и развитию пневмонии; также следствиями дисфагии выступают недоедание, неспособность к полноценной реабилитации, повышенный риск присоединения вторичной инфекции, длительный период пребывания в больнице и повышенный риск смерти.

Подходы к менеджменту дисфагии включают поведенческие направления, которые могут носить компенсационный или реабилитационный характер.

Компенсационные методы включают:

- изменение консистенции жидкости и пищи до желеобразной, кормление в положении сидя (туловище под углом 90°);
- наклон головы в сторону парализованного мягкого неба;
- приведение подбородка к груди перед моментом проглатывания пищи, которое способствует приведению надгортанника к черпаловидно-надгортанной складке;
- профилактический кашель после глотания.

Реабилитационные методы включают:

- прием Шейкер – в положении лежа на спине необходимо поднимать голову в течение нескольких секунд, повторяя упражнение 20 раз. Это способствует улучшению раскрытия верхнего сфинктера пищевода за счет укрепления надподъязычных мышц;
- прием Мендельсона – длительное сокращение надподъязычных мышц с целью обеспечения подъема гортани, открытия верхнего сфинктера пищевода и закрытия дыхательных путей;
- крепко удерживая кончик языка зубами, делать глотательные движения;
- глотание слюны, каплей воды, сока или просто имитация глотательных движений.

Реабилитационные методы также включают периферическую сенсорную стимуляцию, такую, как тактильную, тепловую и кислотную (лимонная кислота), электростимуляцию, воздушные импульсы и акупунктуру. Исследователи также изучали химические и фармакологические агенты, включая капсаицин, масло черного перца, каберголин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов.

Современные периферические методы включают фарингеальную электрическую стимуляцию (pharyngeal electrical stimulation – PES), нейромышечную электро-



Тромбо АСС — когда в планах вырастить правнуков!



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ препарата ТРОМБО АСС®: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ сердечно-сосудистых заболеваний (СТЕНОКАРДИИ, ИНФАРКТА МИОКАРДА, ИНСУЛЬТА, ТРОМБОЗА):

- у лиц старше 50 лет;
- у курильщиков;
- у гипертоников;
- у лиц с избыточной массой тела;
- у людей, перенесших операции на сердце.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: таблетки ТРОМБО АСС® следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи в одно и то же время суток. ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ИБС: 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: 75 мг ежедневно. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** 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 (микроректальные)), геморрагический диатез, головная боль, бронхоспазмический эффект у пациентов с астмой, эритема и эрозия в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, бессонница. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к НПВП; кровоизлияние в головной мозг; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения; желудочно-кишечное кровотечение; склонность к кровотечению; геморрагический диатез; нефролитиаз; тяжелая почечная недостаточность; тяжелые нарушения функции печени; бронхальная астма; индуцированная приемом НПВП; тяжелая сердечная недостаточность; беременность I и III триместр; период лактации; детский возраст до 18 лет. **УСЛОВИЯ ПУСКА ИЗ АПТЕК:** БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА.

ВАЖНО: КИШЕЧНОРАСТВОРИМАЯ ПЛЕНОЧНАЯ ОБОЛОЧКА, КОТОРАЯ ПОКРЫВАЕТ ТАБЛЕТКИ ТРОМБО АСС®, УМЕНЬШАЕТ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА НА СЛИЗИстую оболочку желудка. ПОЭТОМУ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ ТАБЛЕТКИ ТРОМБО АСС® НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЕЛИТЬ И РАЗЖЕВЫВАТЬ!

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Производитель: G.L. Pharma GmbH, Industriestraße 1, A-8502 Lannach, АВСТРИЯ
Организация, принимающая на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству продукции:
ТОО «Валеант» в РК, 050059, г. Алматы, проспект Аль-Фараби, бизнес-центр «Нурлы-Тау», блок 4Б, офис 1104, тел.: + 7 727 329 00 45, E-mail: office.kz@valeant.com
PK-ЛС-5№019017 от 03.05.2017 г., без ограничения срока действия.

VALEANT

стимуляцию глоточных мышц (neuromuscular electrical stimulation – NMES). Центральные методы стимуляции, также известные как неинвазивная стимуляция головного мозга: транскраниальная магнитная стимуляция (transcranial magnetic stimulation – TMS), а также транскраниальная стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation – tDCS).

Цель анализа

Исследования показали, что уменьшение выраженности симптомов дисфагии связано с улучшением функции здорового полушария. Цель большинства мероприятий, описанных в этом обзоре, – ускорить процесс нейропластичности у пациентов с дисфагией в период острого инсульта и раннего реабилитационного периода. Данный анализ, опубликованный 26 июня 2018 г. в Кокрейновской базе данных систематических обзоров, направлен на освещение вопроса эффективности современных терапевтических методов в лечении пациентов с дисфагией.

Критерии отбора

Были выбраны участники с клиническим диагнозом ишемического или геморрагического инсульта в течение 6 мес. после сосудистой катастрофы. Дисфагия диагностирована с помощью водной глотательной пробы (Water Swallowing Test), модифицированной пищевой или жидкостной пробы (modified diet or fluid assessments), тестов на глотание (swallowing test scores) клиницистом (как правило, медсестрой или логопедом), или с помощью видео-флуороскопического исследования глотания (videofluoroscopy swallow study – VFSS) / фиброоптической эндоскопической оценки глотания (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing – FEES).

Результаты

Авторы анализировали 41 исследование (2660 участников), в которых применяли следующие методы терапии пациентов с дисфагией:

Поведенческие направления (компенсационные и реабилитационные методы)

Поведенческие направления улучшили функцию глотания (121 участник, 3 исследования), уменьшили долю участников с дисфагией в конце исследования (511 участников, 6 исследований) и уменьшили показатель аспирации (27 участников, 1 исследование). Поведенческие направления не уменьшали продолжительность стационарного пребывания, выраженность инфекции бронхолегочной системы или пневмонии, не снижали смертность и не улучшили функциональный исход.

Лекарственные средства

Лекарственная терапия эффективна относительно снижения риска инфекции бронхолегочной системы и пневмонии (60 участников, 1 исследование). Выявлено, что лекарственная терапия не влияла на функцию глотания, а также не снижала смертность.

Иглоукальвание

Иглоукальвание продемонстрировало эффективность в аспекте уменьшения доли участников с дисфагией в конце исследования (676 участников, 8 иссле-

дований). Однако акупунктура не улучшала функцию глотания.

Нейромышечная электростимуляция глоточных мышц

Данный подход, вероятно, эффективен в аспекте уменьшения времени фарингеальной фазы глотания (126 участников, 3 исследования), однако не уменьшает долю участников с дисфагией и не улучшает функцию глотания.

Фарингеальная электрическая стимуляция

Исследование эффективности этого метода продемонстрировало отсутствие его влияния на смертность, продолжительность стационарного пребывания, количество участников с дисфагией в конце исследования, функцию глотания и риск инфекции бронхолегочной системы.

Физическая стимуляция (тепловая, тактильная)

Физическое стимулирование сокращало время фарингеальной фазы глотания в одном небольшом исследовании (16 участников, 1 исследование). Выявлено, что физическая стимуляция не влияет на смертность пациентов и долю участников с дисфагией в конце исследования, а также не улучшает функцию глотания.

Транскраниальная стимуляция постоянным током

Данный подход не повлиял на долю участников с дисфагией в конце исследования и не улучшил функцию глотания (34 участника, 2 исследования).

Транскраниальная магнитная стимуляция

Выявлено улучшение функции глотания в конце исследования (141 участник, 8 исследований, $p=0,02$). Однако не выявлено изменений в показателях смертности в конце исследования и аспирации.

Итоги

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в целом терапия, направленная на улучшение глотательной функции, сокращает продолжительность пребывания в больнице, уменьшает выраженность проявлений дисфагии, снижает риск инфекции бронхолегочной системы. Тем не менее данный подход не оказал существенного влияния на результаты смертности и инвалидизации.

Таким образом, поведенческие направления, акупунктура и транскраниальная магнитная стимуляция оказались индивидуально эффективными в аспекте улучшения функции глотания и/или уменьшения доли участников с дисфагией в конце исследования. Лекарственная терапия показала эффективность в аспекте снижения риска развития пневмонии.

Сорокин Ю.Н. (2015) Нарушения глотания при инсультах 3. Особенности ведения пациента с дисфагией. Мед. неотлож. сост.; 3 (66).

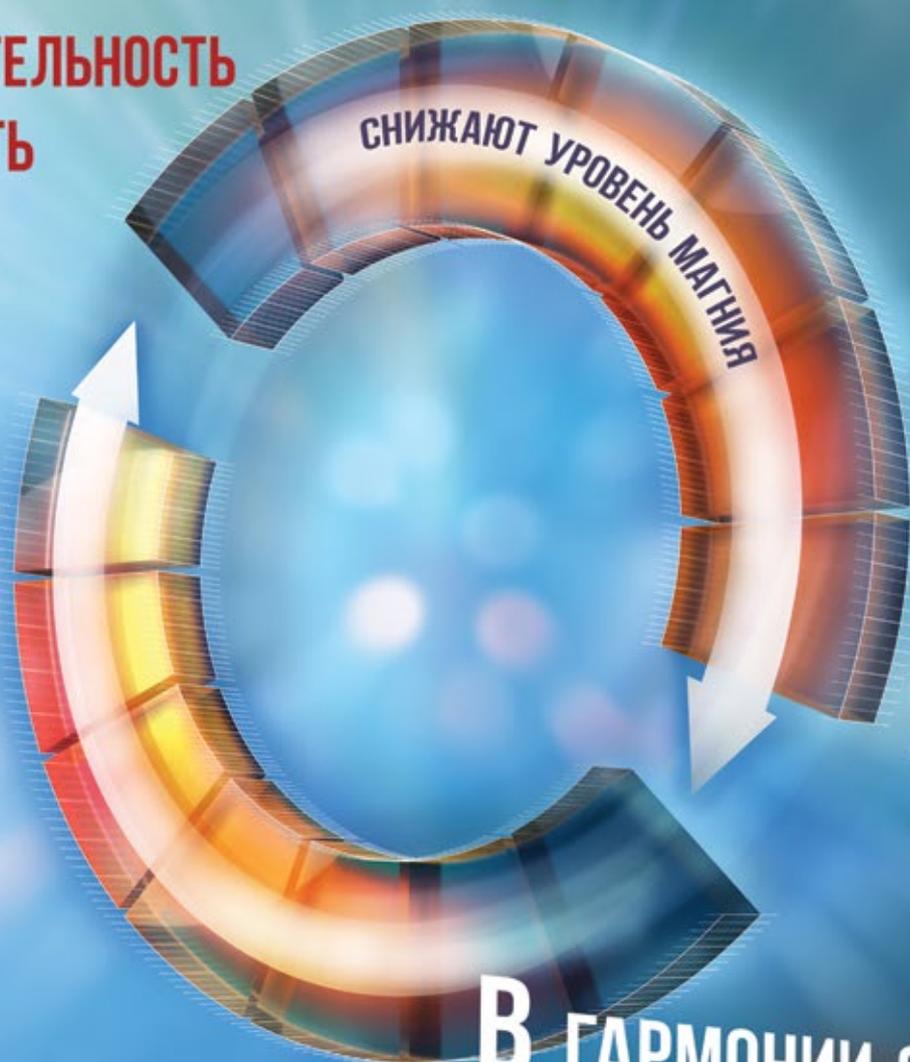
Bath P.M., Lee H.S., Everton L.F. (2018) Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke. Cochrane Database Syst. Rev., Oct. 30; 10: CD000323.

М.С. Марчук

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка 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.





БАТЫЛДАУ БОЛЫҢЫЗ ДОБАВЬТЕ УВЕРЕННОСТИ

ДЕТРИФОРС® 1000

ХПА Колекальциферол.

Қолданылуы: гипокальциемиялық тетанияда; остеомаляцияда, гипопаратиреозда; остеопорозда (менопаузальды, сенильді, стероидты, идиопатиялық және т.б.).

Қолдану тәсілі және дозалары: ішке, препаратты тамақтану кезінде қабылдайды. Гипокальциемиялық тетания профилактикасында – ересектерге 1 капсуладан тәулігіне 1-3 рет. Гипопаратиреозды емдеуде – ересектерге 2 капсуладан тәулігіне 1-3 рет. Остеопорозды және остеомаляцияны емдеуде – ересектерге 1 капсуладан тәулігіне 1-3 рет. Емдеу курсы дәрігердің ұсынымы бойынша.

Жағымсыз әсерлері: аллергиялық реакциялар; табеттің болмауы, жүрек айну, құсу, диарея, іш қату, метеоризм, өт шығару жолдары дисконезиясы, қатты шөлдеу; тері жабымдарының бозаруы; бас ауыру, сананың бұзылуы; гиперкальциемия, гиперкальциурия, гиперфосфатемия; жұмсақ тіңдердің кальцификациялануы, АҚ жоғарылауы, аритмиялар; бүйрек тастарының қалыптасуы, нефрокальциноз; несептің шамадан тыс бөлінуі (полиурия), бүйрек функциясының бұзылуы; өкпеде туберкулез үдерісінің өршуі; дене салмағының төмендеуі; бұлшықет пен буының ауыруы; әлсіздік, ашушаңдық, депрессия.

Қолдануға болмайтын жағдайлар: препарат компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық; қанда және несепте кальций мен фосфор құрамының жоғарылауы; D гипervитаминозы; несептас ауруы; өкпе туберкулезінің белсенді түрлері; саркоидоз; бүйрек жеткіліксіздігі; жүктілік және лактация кезеңі; 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер.

Дәріханалардан босатылу шарттары: рецептісіз.

ҚР-ДЗ-СМР121753 23.10.2015ж. 23.10.2020ж. дейін. 10.05.2018ж. № 1784 ҚОРЫТЫНДЫ

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекемесі «ЮНИФАРМ, ИНК.» (АҚШ) Қазақстан Республикасындағы өкілдігі, Алматы қ., Наурызбай батыр к-сі 17, 106 кеңсе, тел.: +7 (727) 244-50-04, факс: +7 (727) 244-50-06, info@unipharm.kz

ҚОЛДАНАР АЛДЫҢДА НУСҚАЛЫҚТЫ МҮҚИЯТ ОҚЫП ШЫҒЫҢЫЗ

ДЕТРИФОРС® 1000

МНН Колекальциферол.

Показания к применению: гипокальциемическая тетания; остеомаляция, гипопаратиреоз; остеопороз (менопаузальный, сенильный, стероидный, идиопатический и др.).

Способ применения и дозы: препарат принимают во время еды. Для профилактики гипокальциемической тетании – взрослым по 1 капсуле 1-3 раза в сутки. Для лечения гипопаратиреоза – взрослым по 2 капсуле 1-3 раза в сутки. Для лечения остеопороза и остеомаляции – взрослым по 1 капсуле 1-3 раза в сутки. Курс лечения по рекомендации врача.

Побочные действия: аллергические реакции; потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор, метеоризм, дискинезия желчевыводящих путей, сильная жажда; бледность кожных покровов; головная боль, нарушения сознания; гиперкальциемия, гиперкальциурия, гиперфосфатемия; обильное выделение мочи; сердцебиение, повышение АД, аритмии; формирование почечных камней, нефрокальциноз; избыточное выделение мочи (полиурия), нарушение функции почек; обострение туберкулезного процесса в легких; снижение массы тела; мышечные и суставные боли; слабость, раздражительность, депрессия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; повышенное содержание кальция и фосфора в крови и моче; гипervитаминоз D; мочекаменная болезнь; активные формы туберкулеза легких; саркоидоз; почечная недостаточность; беременность и период лактации; детский и подростковый возраст до 18 лет.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

ҚР-ЛС-СМР121753 от 23.10.2015г. до 23.10.2020г. ЗАКЛЮЧЕНИЕ № 1784 от 10.05.2018г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство «Юнифарм, Инк.» (США) в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Наурызбай батыра 17, офис 106, тел.: +7 (727) 244-50-04, факс: +7 (727) 244-50-06, info@unipharm.kz

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ