

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

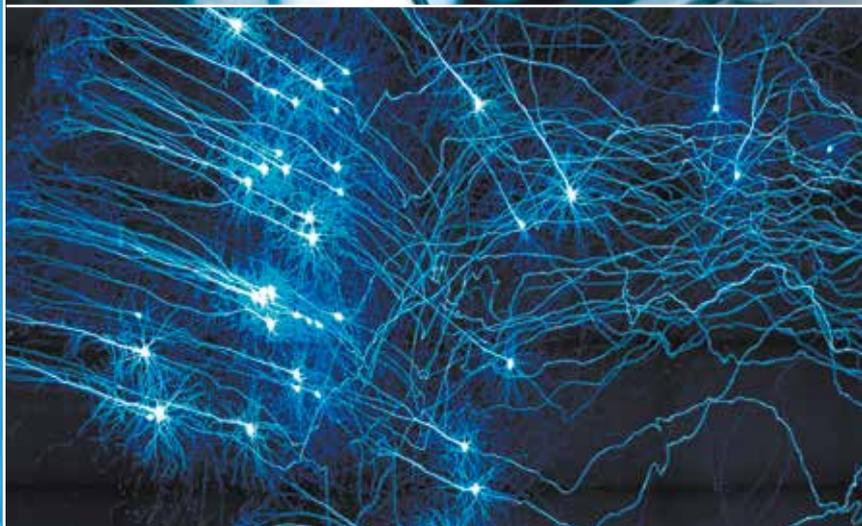
**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Церебральный
венозный тромбоз**

**Оценка когнитивных
расстройств у пациентов
с хронической ишемией
мозга г. Алматы**

**Значение для клинической
практики ранней
диагностики дефицита
магния при определении
его в различных
биосубстратах**

**Семь принципов
лечения вестибулярного
головокружения
и результаты исследования**

**Невропатическая боль
при сахарном диабете:
причины, диагностика
и обзор международных
рекомендаций и алгоритмов
лечения**



№3 (130), 2020

**Неврология
Психиатрия**



РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XIII Национальный конгресс – 2020 «Человек и Лекарство – Казахстан»

30 сентября



Усть-Каменогорск

2 октября



Семей

7 октября



Павлодар

9 октября



Караганда

14 октября



Петропавловск

16 октября



Костанай

21 октября



Уральск

23 октября



Актобе

28 октября



Кызылорда

30 октября



Атырау

За обновленной
информацией следите
на сайте
www.chil.kz

 t.me/chelovekilekarstvokz

Присоединяйтесь к группе
«Человек и Лекарство
Казахстан» в Telegram

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
эндокринология,
гастроэнтерология,
неврология, терапия,
педиатрия

Конгресс-оператор:

КОМПАНИЯ
**MASTERS
TRADE**

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы неврологии и психиатрии. Этот номер мы начинаем с клинического протокола диагностики и лечения церебрального венозного тромбоза. Статья предназначена для неврологов, нейрохирургов, анестезиологов-реаниматологов.

Сосудистые заболевания головного мозга были и остаются одной из актуальных проблем современной неврологии. Одной из важнейших медико-социальных проблем в мире остается инсульт, несмотря на серьезные успехи науки и практики в борьбе с этим инвалидизирующим и нередко смертельным заболеванием, ежегодно происходит около 680 тысяч инсультов, 58% из них – до 70 лет. В статье «Вопросы первичной профилактики инсульта у взрослых и детей» отражены современные представления о профилактике инсульта. Проанализированы общепризнанные стратегии профилактики инсульта и предложены новые подходы к профилактике нарушений мозгового кровообращения.

Практикующему врачу будут интересны статья о терапии хронической ишемии мозга с оценкой динамического наблюдения когнитивных расстройств, а также рекомендации по проведению полуструктурированного интервью с пациентами с психосоматическими расстройствами, что способствует совершенствованию диагностики, планированию лечения.

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. Применение новых, доказано эффективных препаратов позволяет добиться хорошего клинического эффекта в отношении быстрого уменьшения интенсивности боли при снижении числа побочных явлений и является важным достижением на пути прогресса в лечении болевой ДН.

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:

ОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:

к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:

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

Выпускающий редактор:

к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина, Садыкова
Умитжан

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Суджаков 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. Саптаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Церебральный венозный тромбоз 6

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Ю.Э. Азимова, А.В. Сергеев, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева* 16

Значение для клинической практики ранней диагностики дефицита магния при определении его в различных биосубстратах. *О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Ю. Волков, С.Н. Щербо* 24

Предложена новая теория патогенеза болезни Альцгеймера..... 35

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Показатели артериального давления и качество сна у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга и артериальной гипертензией на фоне лечения препаратом Пантокальцин (гопантенная кислота). Результаты неинтервенционной наблюдательной программы ПЛАТОН. *П.Р. Камчатнов, Ю.Э. Азимова, О.Д. Остроумова*..... 36

Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. *С.А. Живолупов, Ан.Б. Данилов, Е.Р. Баранцевич, И.Н. Самарцев, О.В. Курушина и др.*..... 44

Витамины и минералы в профилактике и терапии деменции: миф или реальность? 52

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Оценка когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга г. Алматы. *Е.С. Нургужаев, А.Ш. Избасарова, Б.С. Жиенбаева* 54

Расстройства полового влечения у мужчин при пограничных психических расстройствах. *М.И. Ягубов, И.Ю. Кан*..... 58

Резолюция Совета Экспертов 64

Основные принципы проведения первой беседы с больным при психосоматических расстройствах. *Н.Г. Незнанов, А.В. Васильева* 70

ОБЗОРЫ

Расстройства вегетативной нервной системы в практике терапевта: клинический обзор. *Л.Б. Куанова*..... 73

Виртуальная реальность улучшает качество жизни пациентов с деменцией. 82

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Семь принципов лечения вестибулярного головокружения и результаты исследования. *М.В. Замерград, В.А. Парфенов, Э.И. Мацнев, С.В. Морозова, О.А. Мельников, Е.Э. Сигалева, Л.М. Антоненко*..... 83

Невропатическая боль при сахарном диабете: причины, диагностика и обзор международных рекомендаций и алгоритмов лечения. *И.В. Гурьева, О.С. Давыдов*..... 90

Метод трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии в лечении пациентов с грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела. *Я.В. Фищенко, В.К. Пионтковский, А.Р. Гармиш*..... 99

Исследование ЭЭГ-предикторов у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием на фоне нейрометаболической терапии. *В.И. Черный, И.А. Андропова, Г.А. Городник, К.В. Назаренко, Т.В. Черный, М.А. Андропова* 102

НОВОСТИ 116

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

Клинический протокол диагностики и лечения: Церебральный венозный тромбоз

Одобен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «19» ноября 2019 года
Протокол №77

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ–10:

Код	Название
I63.6	Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непиогенный
I67.6	Негнойный тромбоз внутричерепной венозной системы
O22.5	Тромбоз церебральных вен во время беременности. Тромбоз церебрально-го синуса во время беременности

1.2 Дата разработки протокола: 2019 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АД – Артериальное давление
АФС – Антифосфолипидный синдром
АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека
ВЧД – Внутричерепное давление
ВЧК – Внутричерепное кровоизлияние
КТ – Компьютерная томография
КТВ – Компьютерная томография венография
ЛПВП – Липопротеины высокой плотности
ЛПНП – Липопротеины низкой плотности
МНО – Международное нормализованное отношение
МРВ – Магнитно-резонансная венография
МРТ – Магнитно-резонансная томография
НМГ – Низкомолекулярный гепарин
ПДФ – Продукты деградации фибриногена
ПТИ – Протромбиновый индекс
РКИ – Рандомизированные клинические исследования
САК – Субарахноидальное кровоизлияние
ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии
ЦВТ – Церебральный венозный тромбоз
ЦМВ – Цитомегаловирусная инфекция
ЧМТ – Черепно-мозговая травма
ЭЭГ – Электроэнцефалография

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

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

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

1.8 Определение: Церебральный венозный тромбоз – это тип инсульта, при котором тромбоз возникает в венозной системе головного мозга, ведущий к окклюзии одной или нескольких вен головного мозга и/или венозного синуса.

1.9 Классификация: нет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы:

- выраженная, диффузная головная боль (90% случаев), головная боль, похожая на «раскат грома» как при САК (5–10% случаев);

- начало заболевания острое (до 48 часов) или подострое (от 48 часов до 30 дней), с предшествующей головной болью;
- головная боль может развиваться от нескольких часов до нескольких недель;
- изолированная головная боль без очаговых неврологических симптомов или отек дисков зрительных нервов встречается у 15–25% пациентов с ЦВТ;
- тошнота;
- судорожный синдром (40% случаев);
- очаговый неврологический дефицит (гемипарез, афазия) (20% случаев);
- угнетение уровня сознания (14% случаев);
- диплопия;
- потеря зрения (13% случаев);
- подъем АД;
- психомоторное возбуждение, психоз.

Анамнез:

- чаще возникает у беременных женщин и женщин в послеродовом периоде (период родов и 2–3 недели после родов – до 80%). Риск нарастает при кесаревом сечении, увеличении возраста беременной, наличие коморбидных состояний: артериальной гипертензии, интеркуррентной инфекции и патологической рвоты беременных [2].

Предрасполагающие заболевания и состояния:

- заболевания крови, гиперкоагуляционные состояния, антифосфолипидный синдром (который может манифестировать в виде ЦВТ во время беременности) [3];
- дефицит белка S и C, дефицит антитромбина III, наличие волчаночного антикоагулянта и мутация фактора V Лейдена;
- синуситы (субдуральная эмпиема) – воспалительные заболевания в области лица, уха, придаточных пазух носа, менингит, опухоли;
- артериальная гипертензия;
- травма и операции;
- внутричерепная гипотензия;
- прием некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, эпсилон-аминокапроновая кислота, талидомид, тамоксифен, эритропоэтин, фитоэстрогены, L-аспарагиназа, оральные контрацептивы, включая препараты третьего поколения);
- другие [4].

Физикальное обследование:

- уровень сознания: от нормального до комы;
- гемианопсия;
- паралич глазодвигательного и отводящего нервов;
- слабость лицевых мышц/парез лицевого нерва;
- если тромбоз распространяется на яремную вену, у пациента может развиваться поражение IX, X, XI и XII черепных нервов с синдромом яремного отверстия;
- гемипарез, параплегии верхних или нижних конечностей;
- отек диска зрительного нерва;

- тромбоз кавернозного синуса с обструкцией глазных вен может проявиться экзофтальмом и ипсилатеральным периорбитальным отеком;
- расширение вен на лице или в зоне верхне-передних отделов грудной клетки «голова медузы»;
- цианоз слизистой оболочки носа;
- петехии и экхимозы, носовые и десневые кровотечения при тромботической тромбоцитопенической пурпуре;
- глухота.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови:

- полицитемия;
- снижение количества тромбоцитов как индикатор наличия тромботической тромбоцитопенической пурпуры;
- лейкоцитоз;
- повышение скорости оседания эритроцитов;
- если в качестве лечения используется гепарин, следует контролировать количество тромбоцитов на предмет тромбоцитопении.

Общий анализ мочи:

- белок мочи (нефротический синдром), референсное значение – не более 0,033 г/л.

Биохимический анализ крови:

- печеночные трансаминазы, общий, прямой билирубин (цирроз печени);
- глюкоза крови;
- общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП;
- электролиты крови (калий, натрий, кальций);
- мочевины, креатинин;
- общий белок;
- коагулограмма (фибриноген, МНО, АЧТВ, ПДФ, ПТИ);
- газы крови – PaO₂, PaCO₂;
- мониторинг противовоспалительных маркеров (СРБ, лейкограмма, СОЭ, прокальцитонинный тест) [5].

Специфические анализы для определения генеза заболевания:

- уровень гомоцистеина;
- анализ на АФС-синдром: волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные и антикардиолипидные антитела, антитела к b2-гликопротеину;
- исследование количественного D-димера: (УД – В) [5].

Единица измерения	Взрослые	1-й триместр	2-й триместр	3-й триместр
мг/л или мкг/мл	<0,5	0,05–0,95	0,32–1,29	0,13–1,7
мкг/л или нг/мл	<500	50–950	320–1290	130–1700
нмоль/л	<2,7	0,3–5,2	1,8–7,1	0,7–9,3

- обследования пациентов, организм которых не реагирует обычным образом на гепарин: определение дефицита антитромбина III, определение мутации фактора V Лейдена; антитела к двухце-

почечной ДНК; антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА); мутации протромбина G20210A; определение концентрации или активности протеина С; определение концентрации или активности протеина S;¹

- антиядерные антитела (антинуклеарные антитела) для выявления системной красной волчанки, гранулематоза Вегенера и височного артериита;
- уровни комплемента (С3, С4) для выявления состояний, связанных с врожденным дефицитом белков системы комплемента.

Инструментальные исследования:

- **Компьютерная томография (КТ)** (необходимо проводить с соответствующей защитой живота беременным женщинам) является важным методом визуализации, так как это первый метод исследования в приемном отделении. Возможно выявление признаков инфаркта мозга, который не соответствует артериальному типу инсульта. Тем не менее, в отсутствие геморрагического компонента наличие инфаркта может быть отсроченным на 48–72 часов. Также КТ проводится для дифференциальной диагностики с целью исключения таких состояний, как новообразование, и для оценки сопутствующих поражений, таких как субдуральная эмпиема. КТ сканирование пазухи необходимо для оценки синусита, в то время как КТ сосцевидного отростка может быть информативно при тромбозе латерального синуса.

- В некоторых случаях на контрастных КТ изображениях появляется признак «пустой дельты» (empty delta sign) в результате усиления коллатеральных вен в стенках верхнего сагиттального синуса, окружающих не усиленный тромб в синусе. Раннее разделение верхнего сагиттального синуса может дать ложный признак дельты. Плотный знак «треугольника», образованный свежим сгустком крови в верхнем сагиттальном синусе, и признак «шнура», представляющий тромбированную корковую вену, встречаются реже.

- **Магнитно-резонансная томография (МРТ)** показывает характер инфаркта мозга, который не соответствует бассейну окклюзированной артерии. Может выявить отсутствие феномена потери сигнала в нормальных венозных синусах. Интенсивность магнитно-резонансного сигнала венозного тромба меняется в зависимости от времени визуализации с момента образования тромба. В острой фазе интенсивность тромба низкая. Первую неделю венозный тромб изоинтенсивный на T1-взвешенных изображениях и гипоинтенсивный на T2-взвешенных изображениях из-за увеличенного дезоксигемоглобина. Ко второй неделе тромб содержит метгемоглобин, который приводит к гиперинтенсивности на T1- и T2-взвешенных изображениях. Основными ранними признаками ЦВТ на МРТ без контрастирования являются сочетание отсутствия пустоты потока с изменением интенсивности сигнала в синусе.

- **КТ венография** обеспечивает быстрый и надежный способ обнаружения ЦВТ. При данном исследовании вероятность выявления ЦВТ больше в

подострых или хронических стадиях из-за различной плотности тромба в синусах. Из-за кортикальной кости, плотно прилегающей к синусу, костный артефакт может мешать визуализации расширенного синуса. КТ венография практически эквивалентна магнитно-резонансной венографии при диагностике ЦВТ. Однако недостатками КТ венографии являются: радиационное воздействие, потенциальная аллергия на йодсодержащий контраст и проблемы с использованием контраста при плохой функции почек.

- **Магнитно-резонансная венография (МРВ).** Результаты МРВ зависят от «возраста» тромба, так как интенсивность сигнала меняется. Таким образом, интерпретация МРВ требует детального понимания эволюционных изменений, которые видны рентгенологически. Остро сформировавшийся тромб труднее обнаружить в период от 0 до 7 дней, но ко 2-й неделе обнаруживается легче, и на T1- и T2-взвешенных изображениях проявляется как гиперинтенсивный сигнал. Комбинация патологического сигнала в венозном синусе в сочетании с отсутствием кровотока на МРВ подтверждает диагноз тромбоза вен головного мозга. Наиболее часто используемые методы МРВ – это времяпролетная ангиография (Time Of Flow – TOF) и магнитно-резонансная томография с контрастированием. Метод двумерного TOF является наиболее часто используемым в настоящее время методом диагностики ЦВТ, поскольку двумерный TOF обладает превосходной чувствительностью к медленному течению по сравнению с трехмерным TOF (УД – В).

- **Церебральная ангиография**, если после МРТ и МРВ диагноз все еще остается под вопросом, то назначается ангиография. Ангиография позволяет лучше визуализировать вены головного мозга и помогает идентифицировать анатомические варианты нормальной венозной анатомии, которые имитируют церебральный венозный тромбоз. Он полезен в редких случаях изолированного тромбоза кортикальной вены без тромбоза синусов и может иметь косвенные признаки, такие как расширенные и извилистые «штопорообразные» коллатерали вен, свидетельство того, что может быть тромбоз ниже по течению от синуса [4].

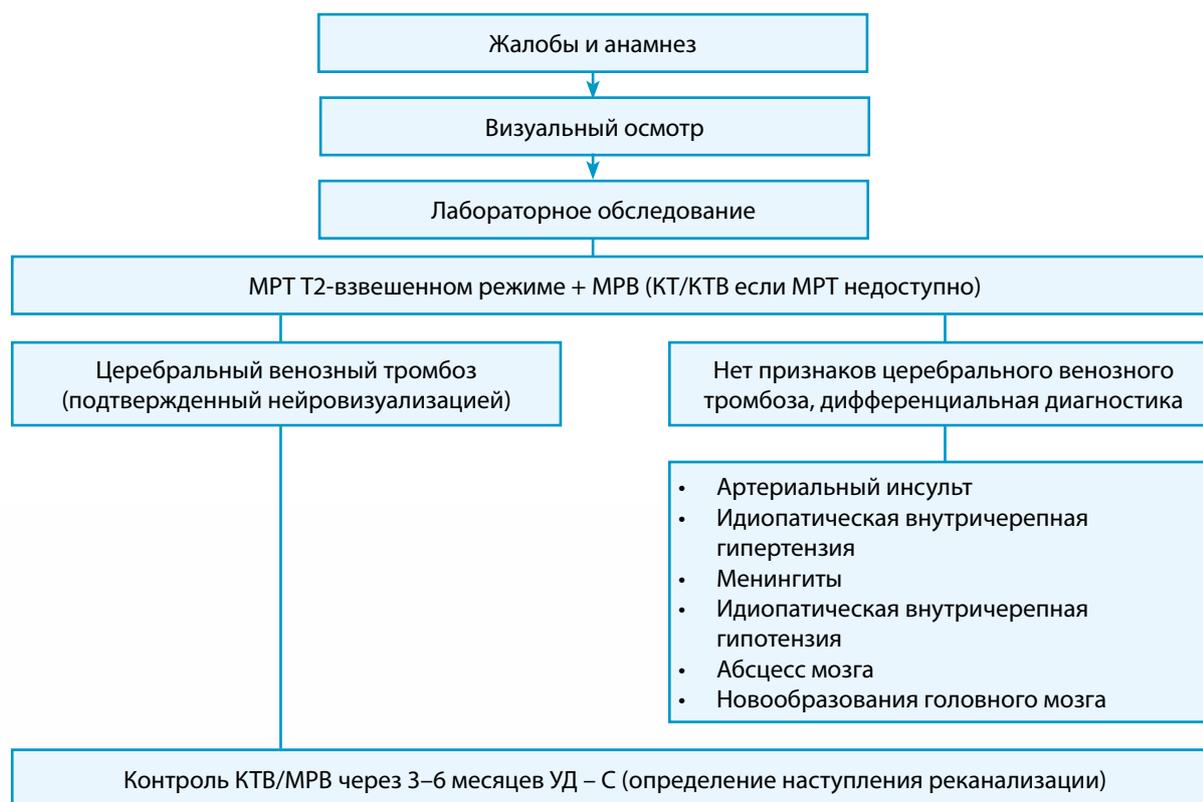
- **ЭЭГ** – для оценки судорог и исключения эпилепсии.

Показания для консультации специалистов:

- анестезиолог-реаниматолог – при нарушении витальных функций и решения вопроса о переводе в отделение интенсивной терапии;
- гематолог – для определения гиперкоагуляционных состояний, гематологических заболеваний;
- терапевт, кардиолог, ревматолог и другие специалисты – для диагностики сопутствующих заболеваний и оценки риска оперативного вмешательства по другим нозологиям, по показаниям;
- акушер-гинеколог – для диагностики и лечения женщин при беременности и в послеродовом периоде.

¹ Эти анализы не следует проводить пока пациент находится на антикоагулянтной терапии.

2.2 Диагностический алгоритм: (схема).



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Артериальный инсульт	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез 2. Лабораторные исследования 3. Данные КТ венографии/МРВ	1. Отсутствие признаков церебрального тромбоза на КТ венографии/МРВ; 2. Зона ишемии, четко привязанная к определенному артериальному бассейну.
Коагулопатии	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез 2. Лабораторные исследования	1. Ингибиторы VIII фактора свертывания крови или гепарина.
Болезнь Виллебранда	Определение гена заболевания и в последующем для назначения специфического лечения	1. Анамнез 2. Лабораторные исследования	1. Отсутствие антигена к фактору фон Виллебранда.
Менингит	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез 2. Лабораторные исследования	1. Отсутствие изменений ликвора, свойственного для менингита (бактериального, серозного, туберкулезного); 2. Отсутствие менингеальных знаков NB! Большое одностороннее поражение полушария или задней черепной ямки, выявленное на КТ или МРТ, является противопоказанием для люмбальной пункции!
Синдромы кавернозного синуса	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез 2. Лабораторные исследования 3. Данные КТ венографии/МРВ	1. Отсутствие инфекционного процесса (отогенного, одонтогенного или синусогенного); 2. На нейровизуализации имеется тромбоз (закупорка) кавернозного (пещеристого) синуса; Клинически: хемоз.

Цитомегаловирусный энцефалит при ВИЧ	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез (ВИЧ инфекция) 2. Лабораторные исследования 3. Данные КТ венографии/МРВ	1. Анамнез (ВИЧ-инфекция); 2. Положительный анализ на ВИЧ и/или ЦМВ; 3. Снижение числа лимфоцитов CD4 менее 50 мкл-1 [6]; Клиника СПИДа.
Травма головы	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез 2. Лабораторные исследования 3. Данные КТ венографии/МРВ	1. Анамнез (факт травмы, следы травмы); 2. Признаки перелома черепа на КТ/рентген.
Внутричерепной эпидуральный абсцесс/Субдуральная эмпиема	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез 2. Лабораторные исследования 3. Данные КТ венографии/МРВ	1. Признаки абсцесса/эмпиемы на МРТ с контрастом; 2. Наличие инфекции и определение возбудителей при лабораторных исследованиях.
Изолированный нейросаркоидоз	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез 2. Лабораторные исследования 3. Данные КТ венографии/МРВ	1. Наличие нейроэндокринных нарушений: несахарный диабет, гиперпролактинемия, аменорея, синдром Иценко-Кушинга [7]; 2. На МРТ поражение перивентрикулярного вещества головного мозга, гипоталамуса и гипофиза, краниальных нервов, поражение менингеальных оболочек с накоплением контраста и гидроцефалия.
Идиопатическая внутричерепная гипертензия	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез 2. Лабораторные исследования. 3. Данные КТ венографии/МРВ	Отсутствие специфических признаков инсульта на нейровизуализации.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- подозрение на острое нарушение мозгового кровообращения, см. Приложение №4.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

- коррекция жизнеугрожающих осложнений: ВЧК, повышение ВЧД, судороги, кома;
- если у пациента развился судорожный синдром, то следует начать специфическую противосудорожную терапию. Если судорожного синдрома не наблюдалось, то не рекомендуется профилактическое введение антиэпилептических препаратов. Продолжение лечения в дальнейшем с учетом результатов ЭЭГ и оценки риска возникновения повторных судорог (УД – В) [8];
- при наличии судорожного синдрома у беременных: практически все антиконвульсанты обладают тератогенным эффектом, особенно в первом триместре беременности. Но риск гипоксии и ацидоза у матери и плода во время судорог

оправдывает применение этой группы препаратов. Необходимо:

- контролировать уровень концентрации антиконвульсантов в крови, учитывая изменения фармакокинетики во время беременности,
- помнить о том, что антиконвульсанты изменяют метаболизм фолиевой кислоты и фитоменадиона (витамина К): дополнительный прием Фолиевой кислоты и ее производных и фитоменадион (витамин К);
- в случае повышения ВЧД – поднятие головного конца кровати на 30 градусов, возможно назначение маннитола струйно для снижения ВЧД. Необходимо перевести пациента в отделение интенсивной терапии для тщательного мониторинга ВЧД с консультацией нейрохирурга, в случае если пациент декомпенсирован, то требуется хирургическое вмешательство (УД – С);
- в случае повышения ВЧД у беременных [9] необходимо проведение адекватной оксигенации с учетом следующих моментов:
 - наличия риска констрикции сосудов матки с развитием гипоксии и ацидоза у плода при значительной гипервентиляции;
 - наличия риска снижения маточного кровотока на фоне снижения сердечного выброса, обусловленного ИВЛ с положительным давлением;

- поддержание нормоволемии и низкого давления в дыхательных путях с целью уменьшения отрицательного воздействия на плод;
- гипервентиляция возможна только как краткосрочное мероприятие при экстренной ситуации;
- применение осмотического диуретика маннитола. Лечебная доза от 0,25 до 2 г/кг массы тела вводится в/в капельно в течение 30–60 минут, при необходимости после первой дозы можно повторить через 4–8 часов (1 или 2 раза). Профилактическая доза – 0,5 г/кг массы тела, максимальная суточная доза не должна превышать 200 г, введение: в/в медленно струйно или капельно;
- учесть следующие факты: эффект действия маннитола на ВЧД непродолжителен (1–2 часа) и развивается на пике через 30–40 минут после внутривенного введения;
- высока вероятность развития так называемого феномена «отдачи», когда через 2–3 часа ВЧД увеличивается до прежних значений и выше;
- вероятность развития гиповолемии за счет диуретического эффекта и увеличения осмоляльности плазмы с дальнейшей дегидратацией плода (эффект кратковременный). Очень мало данных по использованию маннитола при беременности и влиянию на плод. Применение маннитола при беременности и в период лактации возможно в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или грудного ребенка;
- применение фуросемида: отсутствует доказательная база по применению у больных с ВЧД;
- профилактика или лечение состояний, способствующих нарастанию ВЧД: любое напряжение в виде кашля, покашливание или рвоты, лихорадка, судороги [9];
- введение низкомолекулярного гепарина необходимо остановить за 24 часа до планируемых родов или операции кесарево сечения [4];
- активное лечение артериальной гипотонии;
- стероиды не рекомендуются (УД – С);

- при неэффективности консервативного лечения показана декомпрессивная краниотомия. У беременных вопрос о пролонгировании беременности решается в каждом случае индивидуально [11].

5.1 Немедикаментозное лечение:

- **режим:** II.
- **диета:** Стол №15.

5.2 Медикаментозное лечение:

- лечение взрослых пациентов в острой фазе ЦВТ проводится гепарином натрия в терапевтической дозировке, даже в случаях наличия у пациента внутримозгового кровоизлияния (УД – А);
- лечение пациентов в острой фазе ЦВТ низкомолекулярным гепарином (НМГ) предпочтительней вместо нефракционированного гепарина. Однако, не рекомендуется пациентам с противопоказаниями для НМГ (например, почечная недостаточность) или в ситуациях, когда требуется быстрое изменение антикоагулянтного эффекта (например, пациенты, которым показано нейрохирургическое вмешательство) (УД – В);
- дозу гепарина натрия следует подбирать с учетом показателей свертывания крови (целевой уровень АЧТВ 60–85 сек, то есть в 1,5–2,5 раза больше контрольного, МНО в диапазоне 2–3);
- при внутривенном применении оптимальная длительность лечения составляет 7–10 дней, после чего терапию продолжают пероральными антикоагулянтами;
- у беременных и женщин в послеродовом периоде рекомендуется подкожное введение НМГ (не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению, не противопоказан при беременности и лактации (УД – В));
- рекомендовано для антикоагуляции применение полной дозы НМГ вместо НФГ с целью снижения риска тератогенности. Лечение следует продолжать в течение не менее 6 недель после родов, следует избегать применение варфарина натрия из-за тератогенности [12].

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Препараты, влияющие на кроветворение и кровь. Антикоагулянты прямые. Гепарин	Гепарин натрия	40 000–50 000 МЕ/сут. внутривенно, разделенной на 3–4 раза (мониторинг показателей АЧТВ) или 5000 МЕ 2–3 раза в день подкожно (мониторинг показателей АЧТВ)	В
Антитромботические препараты. Гепарина группа	Эноксапарин натрия	150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) подкожно 1 раз в сутки или 2 раза в сутки в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг)	С
Антитромботические препараты. Антикоагулянты. Гепарина группа	Надропарин кальция	Дозировка в соответствии с массой тела пациента – 0,1 мл/10 кг каждые 12 часов (см. Приложение 2)	С
Дополнительные виды препаратов и дозировки по их применению см. Приложение 3.			

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

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Диуретики	Маннитол	Внутривенно (медленно струйно или капельно). Профилактическая доза составляет 0,5 г/кг массы тела, лечебная – 0,25–2 г/кг. Суточная доза не должна превышать 200 г	C
Антиэпилептические препараты	Ламотриджин (<i>характеризуется низким уровнем тератогенности</i>), Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Топирамат, Леветирацетам, Фенобарбитал, Окскарбамазепин, Клоназепам.	Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям	C
НПВС	Диклофенак Кетопрофен Индометацин Ибупрофен	Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям	C
Антибактериальные препараты	Цефазолин Цефуросим Цефтриаксон Цефтазидим Гентамицин Амикацин Ципрофлоксацин Левифлоксацин Ванкомици	Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям	D
Антикоагулянты	Варфарин Ривароксабан Дабигатрана этексилат	Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям	C
Инсулины и их аналоги короткого действия	Инсулин человеческий Инсулин лизпро Инсулин аспарт Инсулин глулизин	Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям	
Растворы для парентерального и энтерального питания	Натрия хлорид Глюкоза Комплекс аминокислот для парентерального питания	Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям	C C D
Препараты крови	Альбумин 5%,10%,20% Фактор свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации Фактор свертывания крови VIII Фактор свертывания крови IX Фактор свертывания крови VIII и фактор Виллебранда Фактор свертывания крови VIIa	Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям	D C

5.3 Хирургическое вмешательство:

- рекомендуется проведение декомпрессивной трепанации черепа для пациентов в острой фазе с паренхиматозным кровоизлиянием с целью предотвращения летального исхода (УД – А);
- эндоваскулярная хирургия рекомендована пациентам с абсолютными противопоказаниями для антикоагулянтной терапии или при отсутствии эффекта начальных терапевтических доз антикоагулянтной терапии (УД – С).

Способы анестезии у беременных:

- если пациент принимает антикоагулянты, введение лечебных доз низкомолекулярного гепарина необходимо прекратить за 24 часа до планируемых родов или операции кесарево сечения [13];
- при невозможности ожидания – НМГ частично можно нейтрализовать, назначив протамин сульфат (1 мг на 100 ЕД НМГ) и/или фактор свертывания крови УПа;
- регионарная анестезия показана при отсутствии

у пациентки коагулопатий и симптомов внутричерепной гипертензии [14];

- преимущество регионарной анестезии заключается в том, что она позволяет проводить постоянный мониторинг неврологического статуса;
- общая анестезия показана при повышенном ВЧД [15];
- цели общей анестезии: контроль вентиляции, предупреждение гипоксии, профилактика нарастания ВЧД, активное лечение артериальной гипотонии;
- при общей анестезии необходимо помнить об инфузионной поддержке перед индукцией; обязательная прекураризация при применении суксаметония хлорида; для интубации трахеи необходима модифицированная быстрая последовательная индукция тиопенталом, рокурония бромидом; гипервентиляцию проводить только при жизнеугрожающем нарастании внутричерепной гипертензии и краткосрочно;
- отрицательное воздействие на плод можно минимизировать адекватной инфузионной терапией у матери и минимизацией рефлекса Вальсальвы;
- наличие или отсутствие внутричерепной гипертензии является определяющим фактором для выбора вида анестезии. Решается коллегиально;
- перед выполнением регионарной анестезии – контроль тромбоэластографии;
- мониторинг неврологического статуса;
- объективное, «незатянутое» принятие решения о нейрохирургическом лечении с переводом в профильное отделение;

5.4 Дальнейшее ведение:

- рекомендуется использовать пероральные антикоагулянты (варфарин) в течение индивидуально подобранного периода времени (3–12 месяцев) для предотвращения рецидива ЦВТ и других венозных тромбоэмболических явлений (УД – Б);
- беременным, перенесшим ранее синус-тромбоз, необходим постоянный контроль гемостаза и профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов [9, 16].

5.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- отсутствие неврологических осложнений (отек головного мозга, судорожный синдром, острая окклюзионная гидроцефалия), подтвержденное данными нейровизуализации (КТ, МРТ);
- отсутствие соматических осложнений (пневмония, ТЭЛА, тромбоэмболии глубоких вен нижних конечностей, пролежни, пептические язвы, инфекции мочевыводящих путей и др.);
- отсутствие повторных кровоизлияний, геморрагической трансформации;
- нормализация лабораторных показателей (об-

щий анализ крови, коагулограмма, D-димера (кроме беременных и женщин в послеродовом периоде), биохимические показатели крови, коагулограмма).

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Адильбеков Ержан Боранбаевич – нейрохирург высшей квалификационной категории, директор Республиканского координационного центра по проблемам инсульта, АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 2) Ахметжанова Зауреш Бауыржановна – врач невролог высшей квалификационной категории, магистр медицинских наук, главный специалист Республиканского координационного центра по проблемам инсульта, АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 3) Баешов Рустем Абдимауленович – врач невролог высшей квалификационной категории, заведующий инсультным центром на базе Областного медицинского центра, г. Кызылорда, главный внештатный невролог Управления здравоохранения Кызылординской области;
- 4) Жумабаева Гульдана – врач невролог второй квалификационной категории, ведущий специалист Республиканского координационного центра по проблемам инсульта, АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 5) Кудайбергенова Айгуль Сериковна – врач невролог медицинской сети «Health city», кандидат медицинских наук;
- 6) Медуханова Сабина Гарафовна – врач невролог, магистр общественного здравоохранения, главный специалист Республиканского координационного центра по проблемам инсульта, АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 7) Суров Владимир Константинович – клинический фармаколог, магистр по специальности «фармация», главный специалист отдела госпитальной фармации АО «Национальный центр нейрохирургии».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

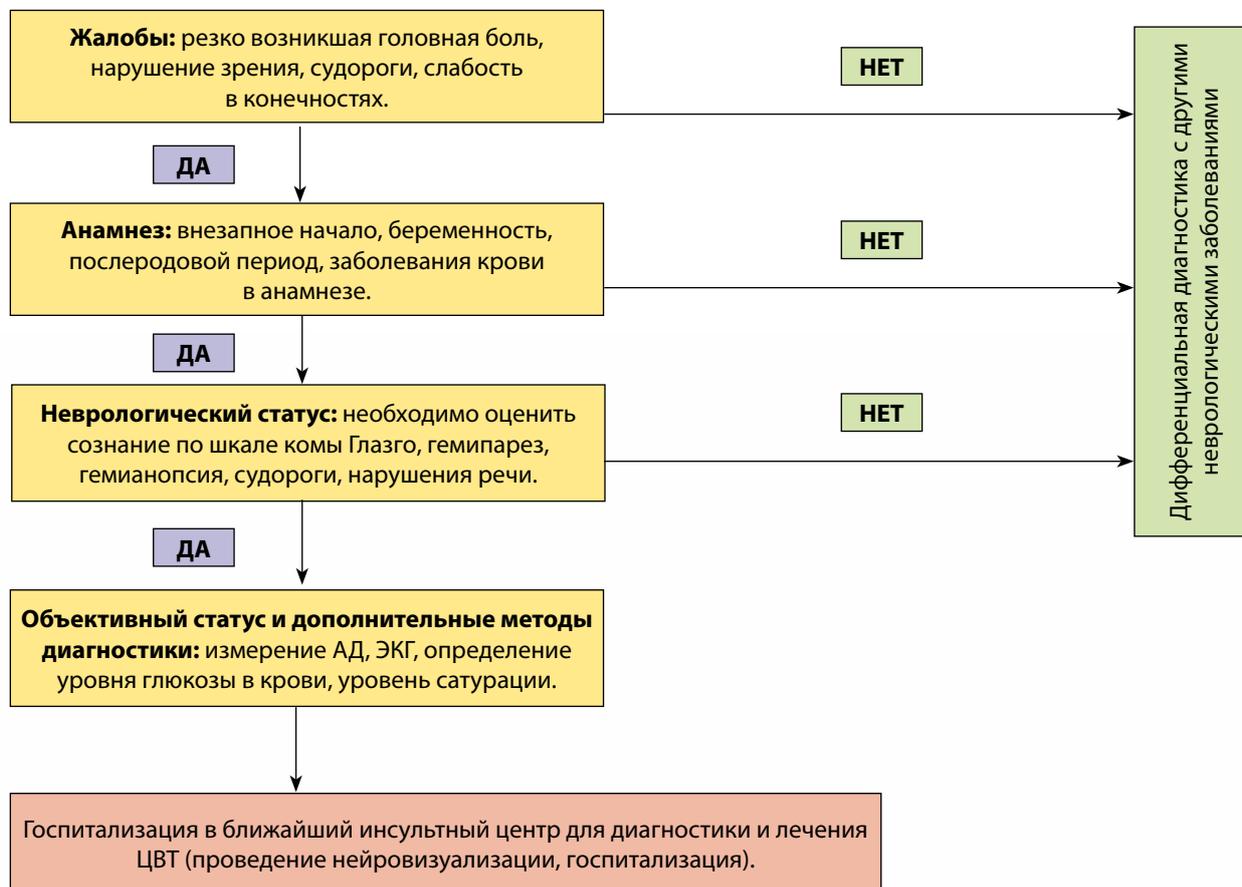
6.3 Рецензенты: Каримова Алтынай Сагидуллаевна – кандидат медицинских наук, невролог, реабилитолог ОО «Научно-практический центр Институт неврологии им. С. Кайшибаева».

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

Список использованной литературы находится в редакции

Приложение 1
к типовой структуре
Клинического протокола
Церебральный венозный тромбоз

ДИАГНОСТИКА ЦВТ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ



Приложение 2
к типовой структуре
Клинического протокола
Церебральный венозный тромбоз

ОБЩИЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ НАДРОПАРИНА КАЛЬЦИЯ
В СООТВЕТСТВИИ С МАССОЙ ТЕЛА ПАЦИЕНТА

Масса тела	Объем Фраксипарина на одну инъекцию
40–49 кг	0,4 мл
50–59 кг	0,5 мл
60–69 кг	0,6 мл
70–79 кг	0,7 мл
80–89 кг	0,8 мл
90–99 кг	0,9 мл
≥100 кг	1,0 мл

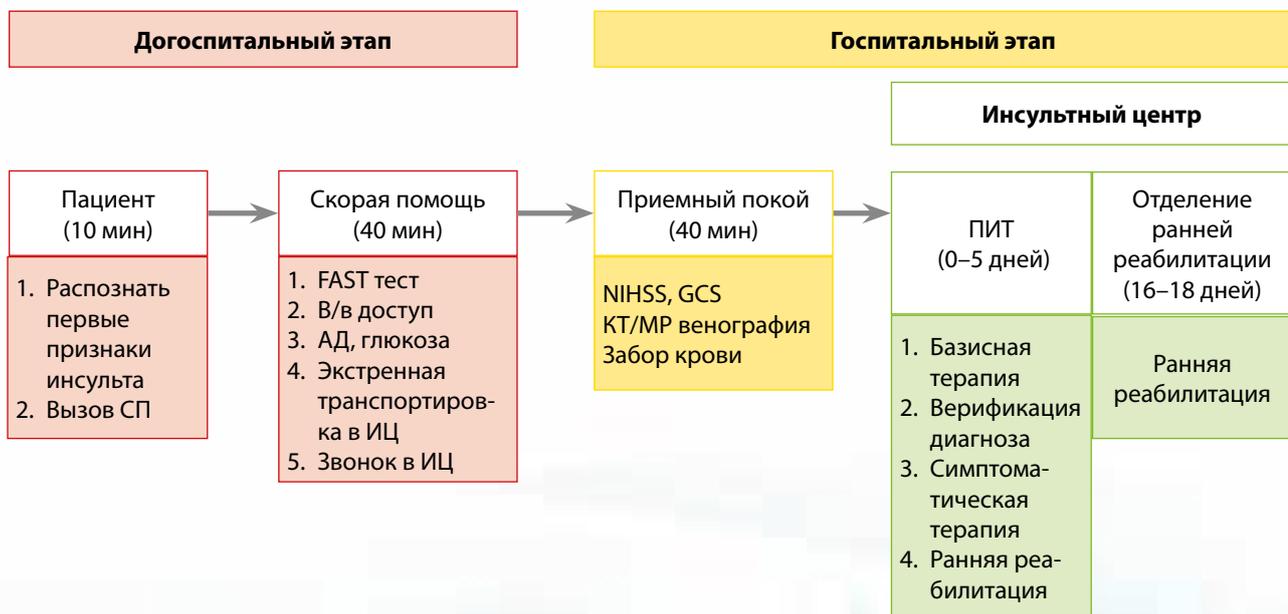
Приложение 3
к типовой структуре
Клинического протокола
Церебральный венозный тромбоз

ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ДОЗЫ НМГ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ В ДОРОДОВОМ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Масса тела (кг)		Эноксапарин натрия	Дальтепарин натрия	Тинзапарин натрия
Профилактические дозы	<50	20 мг/сут.	2500 ЕД/сут.	3500 Ед/сут.
	50–90	40 мг/сут.	5000 ЕД/сут.	4500 Ед/сут.
	91–130	60 мг/сут.	7500 ЕД/сут.	7000 Ед/сут.
	131–170	80 мг/сут.	10 000 ЕД/сут.	9000 Ед/сут.
	>170	0,6 мг/кг/сут.	75 ЕД/кг/сут.	75 ЕД/кг/сут.
Высокая профилактическая доза (промежуточная)		40 мг каждые 12 ч.	5000 ЕД каждые 12 ч.	4500 Ед каждые 12 часов

Приложение 4
к типовой структуре
Клинического протокола
Церебральный венозный тромбоз

ЭТАПЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ИНСУЛЬТ



Ссылка: www.rcrz.kz

Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Ю.Э. Азимова, А.В. Сергеев, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева
Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова,
г. Москва
Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ), г. Москва

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается возрастающий интерес к изучению эпидемиологии и паттернов оказания специализированной помощи пациентам с болевыми синдромами и головной болью в частности. Это обусловлено не только высокой распространенностью первичных форм головных болей в популяции, но и социальной значимостью проблемы [10]. Проведенные в последние годы исследования показывают, что в России имеется низкая информированность пациентов о возможности оказания специализированной помощи при головной боли наряду с высокой потребностью в ней среди населения. Так, по данным проведенного в 2008 г. интернет-опроса, включившего 703 респондента из различных регионов России, 52,2% отмечают постоянную или периодически возникающую головную боль, существенно влияющую на качество жизни, при этом лишь половина обращалась или собирается обратиться к врачу. Причинами необращения к врачу были: недоверие врачам (81,6%), недоступность специалистов по головной боли (отсутствие специалистов, необходимость стоять в очереди или платить за консультацию – 59,7%), отсутствие необходимости в консультации (47,4%), боязнь выявления тяжелого заболевания (19,2%) [2].

Похожая ситуация существует и в других странах мира. Так, в масштабном эпидемиологическом исследовании MAZE, охватившем Великобританию, Францию, Германию, Италию и США [20], было показано, что в среднем 52% (от 41 до 63% в разных странах) пациентов с мигренью не обращаются к врачу. Причины необращения схожи: 32% не нуждаются в консультации, так как безрецептурные анальгетики эффективно купируют приступ, 28% считают мигрень просто головной болью, и не видят необходимости специального лечения, 10% считают, что врач не поможет, 6% ранее уже имели неудачный опыт лечения у врача. Одним из основных барьеров к оптимальному ведению пациентов с головными болями является не только низкая обращаемость пациентов, но и недостаточно рациональное ведение

пациентов на этапе первичного звена здравоохранения [1].

Материал и методы. Нами было опрошено 208 врачей, работающих в различных регионах Российской Федерации. 29,2% врачей были из Москвы и Московской области, 70,8% – из других крупных городов России (Санкт-Петербург, Смоленск, Брянск, Воронеж, Орел, Ростов-на-Дону, Рязань, Тверь, Екатеринбург, Волгоград, Вологда, Тула, Калининград, Калуга, Курск, Самара, Краснодар). Все опрошенные врачи были неврологами, 47,2% работали в поликлиниках, 42,7% – в стационарах, 10,1% – были сотрудниками кафедр, научных подразделений. Средний стаж работы неврологом составлял $14,6 \pm 10,1$ лет. Врачам предлагалось заполнить анонимную анкету, специально разработанную и валидированную в отделе неврологии

и клинической нейрофизиологии НИЦ ММА. Анкета состояла из 26 вопросов, касающихся способов диагностики и лечения различных форм головной боли, прежде всего, мигрени.

Результаты и обсуждение. На приеме у врачей, принявших участие в исследовании, было в среднем $66,7 \pm 34,2$ пациентов с жалобами на головную боль в месяц. Наиболее часто выставляемые пациентам с головной болью диагнозы представлены на рисунке 1.

Полученные данные показывают, что большинство врачей выставляют диагнозы в соответствии с МКГБ-2 (мигрень, головная боль напряжения), хотя по-прежнему большой процент врачей пользуются диагнозами, не входящими в Международную классификацию [4], – «дисциркуляторная энцефалопатия» – 34,3%, «вегетососуди-

стая дистония» – 14,4%. В других странах также существует проблема неправильной диагностики первичных форм головной боли. Так, в одном из исследований, проведенном в Италии и включившем 2675 пациентов, лишь 26,8% больных мигренью был ранее правильно поставлен диагноз. 62,4% из этих пациентов ранее наблюдались у врача общей практики, 38,2% – у специалистов по головной боли, 23% госпитализировались в отделения неотложной помощи [13]. В Бразилии корректный диагноз выставляется лишь 44,9% пациентов с мигренью, 6,7% больных головной болью напряжения и 26,7% пациентов с кластерной головной болью [16]. В среднем пациентам с головной болью проводится 1,2 дополнительных исследования, как и в Российской Федерации, в основном ЭЭГ [16].

Встречаемость пациентов с хронической ежедневной головной болью на приеме у опрошенных нами врачей составила 37,3%. По-видимому, хроническая головная боль является одной из основных причин, заставляющих пациента с цефалгией обратиться к врачу. По данным проведенных эпидемиологических исследований распространенность хронической головной боли в популяции составляет 2%. В российской популяции представленность хронической головной боли выше: в крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном в Ростове-на-Дону, распространенность хронической головной боли составила 16% [3], в небольшом исследовании, проведенном в Москве – 3% [8, 11].

Нами анализировалась также структура диагнозов, выставляемых пациентам с хронической головной болью (рис. 2). Согласно данным эпидемиологических исследований в структуре синдрома хронической ежедневной головной боли первое место (более 80%) занимает хроническая мигрень. Вместе с тем, результаты настоящего исследования показали, что наиболее часто пациентам с хронической головной болью выставляется диа-



Рисунок 1. Основные диагнозы, выставляемые пациентам с головной болью.

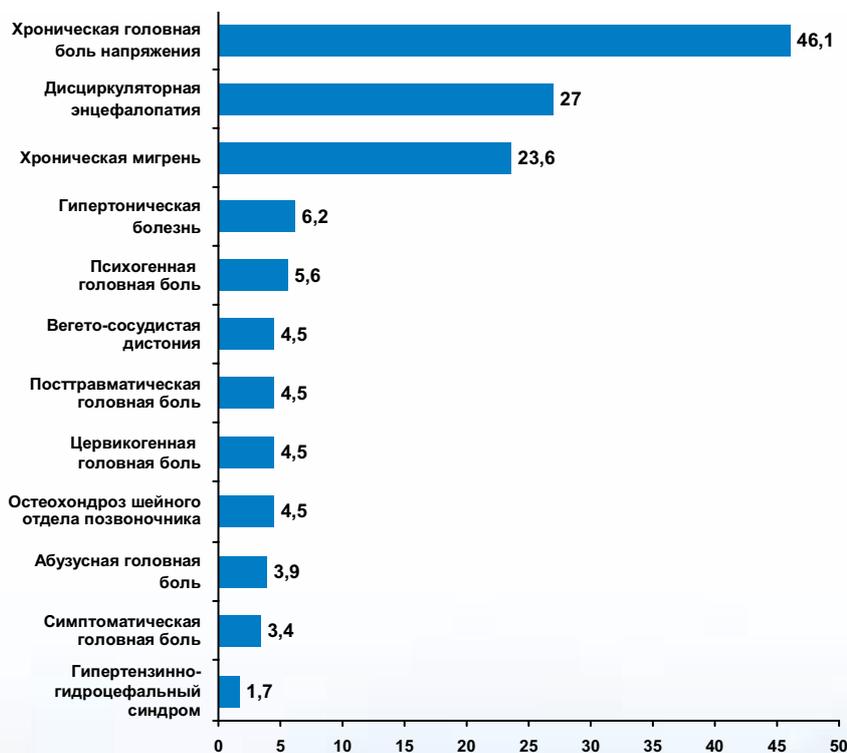


Рисунок 2. Основные диагнозы, выставляемые пациентам с хронической головной болью

гноз хронической головной боли напряжения. По-видимому, это связано с феноменологической схожестью клинической картины хронической мигрени и хронической головной боли напряжения. Кроме того, понятие хронической мигрени вошло в практику лишь в 2004 г., и на протяжении этого времени критерии данного расстройства претерпевали изменения. Необходимо отметить, что 27% опрошенных врачей считает причиной хронической головной боли дисциркуляторную энцефалопатию. Данное исследование показало, что среди практикующих врачей синдром хронической ежедневной головной боли является наиболее затруднительным для интерпретации, чему существуют объективные предпосылки: недостаточно четкие критерии хронических форм головной боли, высокая коморбидность с эмоционально-аффективными расстройствами. В МКГБ-2 отсутствует рубрика головной боли, связанной с дисциркуляторной энцефалопатией, хронической ишемией мозга или атеросклерозом сосудов головного мозга [4]. Головная боль у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией – сложный феномен, и генез ее до конца не выяснен. Головная боль может быть проявлением эмоционально-аффективных расстройств, характерных для пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, и интерпретироваться как головная боль напряжения, или же являться следствием трансформации какой-либо из форм первичной эпизодической головной боли, чаще всего мигрени. Наши результаты во многом согласуются с результатами исследования, проведенного в Санкт-Петербурге и Самаре [9], где было выявлено, что 70% врачей считают ведущей причиной хронической головной боли органическую патологию головного мозга и, соответственно, выставляют следующие диагнозы: дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклероз сосудов мозга, остеохондроз шейного отдела позвоночника, вегетососудистая дистония, посттравматическая эн-

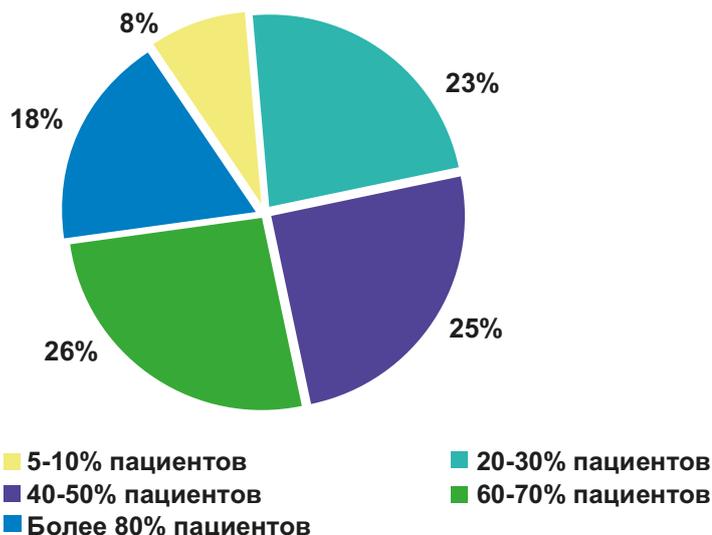


Рисунок 3. Процент пациентов от общего числа больных с жалобой на головную боль, направляемых врачами на дополнительные исследования и консультации специалистов

Таблица 1. Субъективная оценка эффективности препаратов, используемых для профилактики мигрени

Группа препаратов	Эффективность, баллы
Антидепрессанты	4,1±1,3
Немедикаментозные методы лечения	3,9±1,0
НПВС	3,8±1,4
Вазоактивные препараты	3,2±1,2
Противоэпилептические препараты	3,2±1,2
Транквилизаторы	3,1±1,1
Ботулотоксин	3,1±1,4
Бета-блокаторы	3,1±1,2
Ноотропы	2,6±1,3

цефалопатия, гипертензионно-гидроцефальный синдром.

По-видимому, затруднение интерпретации прежде всего хронических форм головной боли заставляют врачей активно направлять своих пациентов на дополнительные исследования и консультации специалистов. Так, половина опрошенных неврологов направляют от 40 до 70% своих пациентов с головной болью на дополнительные исследования и консультации (рис. 3). Вместе с тем, диагностика формы головной боли является исключительно клинической и основывается на критериях МКГБ, а дополнительные обследования и консультации специалистов необходимы не более чем 10% пациентов с головной болью. Чрезмерное использование дополнительных

методов обследования ведет не только к гипердиагностике вторичных форм цефалгии, но и к значимым экономическим потерям. К сожалению, практикующие неврологи вынуждены придерживаться действующих в Российской Федерации, но значительно устаревших, стандартов оказания медицинской помощи пациентам с головными болями, где, например, в перечень обязательных процедур, проводимых большим мигренью, входят ЭЭГ, УЗДГ экстракраниальных сосудов, рентгенография черепа, а также консультации окулиста, терапевта, физиотерапевта и психиатра [5]. Настоящее исследование наглядно показало, что выбор дополнительных методов обследования и консультации пациентов с головной болью во многом обу-

словлен необходимостью соблюдать именно эти стандарты (рисунки 4 и 5).

В других странах ведением пациентов с мигренью, как правило, занимаются врачи общей практики. Они впервые диагностируют мигрень у 47% пациентов и регулярно консультируют 42% пациентов [19]. В США 29% пациентов консультируются другими специалистами, при этом офтальмолог консультирует лишь 0,4% пациентов с мигренью [19]. В США также существует проблема чрезмерно частого назначения нейровизуализационных методов исследования пациентам с головной болью, особенно в отделениях неотложной помощи [15].

51,7% врачей, принявших участие в настоящем исследовании, выдают пациентам больничный лист по причине головной боли, 48,3% – не выдают больным с основной жалобой на головную боль больничный лист. Лист нетрудоспособности выдается пациентам с основной жалобой на головную боль со следующими диагнозами: мигрень (39,1%), дисциркуляторная энцефалопатия (29,4%), церебральный сосудистый криз (20,1%), остеохондроз шейного отдела позвоночника (14,1%), синдром вегетативной дистонии (10,9%), головная боль напряжения (7,6%), тревожно-депрессивные расстройства (3,3%), мигренозный статус (2,2%). 11,1% пациентов с головной болью госпитализируются.

Нами также проводился анализ паттернов лечения пациентов с мигренью. Опрошенные врачи используют для профилактики мигрени препараты различных фармакологических групп. Мы предложили врачам

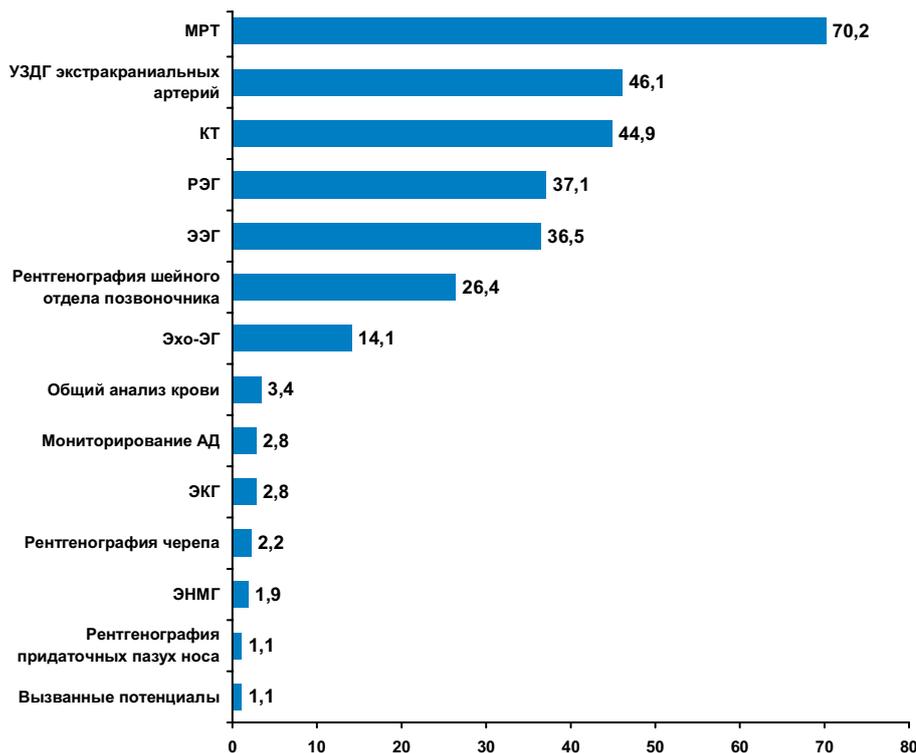


Рисунок 4. Дополнительные методы обследования, используемые в диагностике головных болей

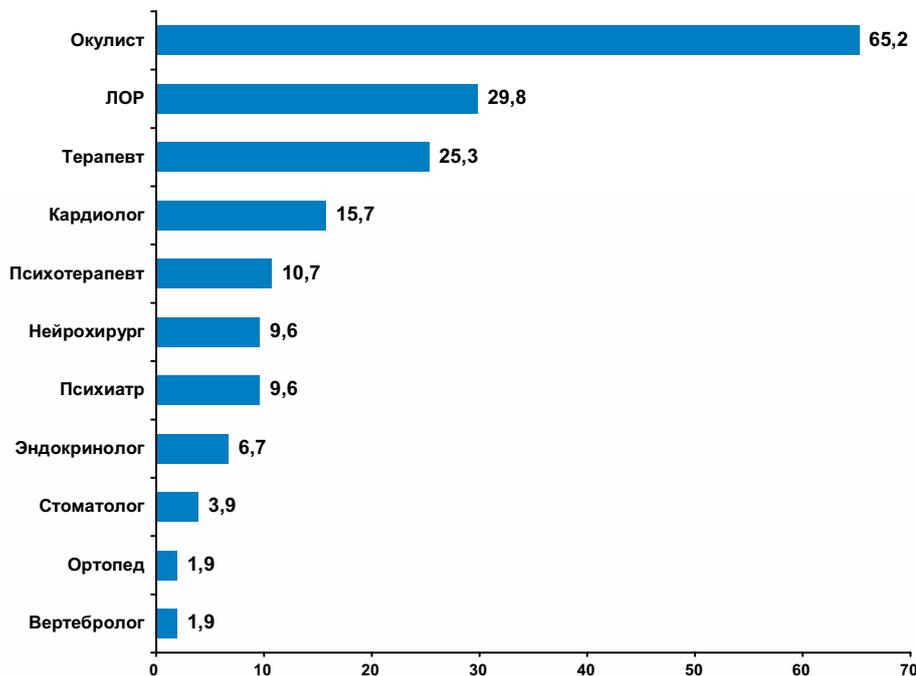


Рисунок 5. Консультации специалистов, используемые в диагностике головных болей

субъективно оценить эффективность используемых лекарственных средств и немедикаментозных методов лечения по пятибалльной шкале (5 баллов – наибольшая эффективность, 1 балл – наименьшая эффективность). Наибольшей эффективностью, по мнению врачей, обладают антиде-

прессанты, наименьшей – ноотропы (табл. 1).

Так как встречаемость пациентов с хронической ежедневной головной болью на приеме у опрошенных врачей была 37,3%, то вполне логично, что наиболее эффективными средствами для профилактики головной

боли оказались антидепрессанты и немедикаментозные методы лечения. Согласно Европейским принципам ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли для профилактики мигрени используются препараты следующих фармакологических групп: β -блокаторы (метопролол, пропранолол), антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота), антидепрессанты (амитриптилин) и блокаторы кальциевых каналов (верапамил) [7]. Тем не менее, многими врачами для профилактики мигрени используются НПВС, вазоактивные и ноотропные препараты. Назначение вазоактивных и ноотропных лекарственных средств отчасти может быть связано с изначально неверно интерпретированной формой головной боли (например, головная боль при дисциркуляторной энцефалопатии).

Для купирования приступа мигрени врачи, принявшие участие в опросе, также рекомендуют широкий спектр препаратов (рис. 6). Настоящее исследование показало, что в Российской Федерации врачами для купирования приступа мигрени наиболее часто рекомендуются

безрецептурные комбинированные анальгетики и НПВС. В упомянутом выше эпидемиологическом исследовании MAZE было показано, что для лечения мигрени доктора в других странах рекомендуют простые анальгетики (Италия – 54%, Великобритания – 47%, Германия – 35%, США – 30%, Франция – 22%) и реже НПВС (Италия – 43%, США – 16%, Франция – 14%, Германия – 12%, Великобритания – 5%) в сочетании с противорвотными средствами (Франция – 16%, Германия – 14%, Великобритания – 10%, Италия – 5, США – 2%). Как и в Российской Федерации, в других странах специфические противомигренозные средства триптаны назначаются реже (США – 19%, Франция – 13%, Германия – 10%, Великобритания – 7%, Италия – 3%) [19]. Ситуация в Российской Федерации осложняется тем, что пациентам с мигренью врачами рекомендуются комбинированные анальгетики, зачастую барбитурат-содержащие, что, как было доказано, существенно повышает риск трансформации в хроническую головную боль [12]. Возможно, это является одним из факторов, обуславливающих столь высокую час-

тоту хронических форм головной боли в России. Полученные результаты воспроизводят данные крупного российского эпидемиологического исследования, проведенного в Ростове-на-Дону, где было показано, что ведущая роль в развитии лекарственно-индуцированных головных болей принадлежит простым и комбинированным анальгетикам [3].

Согласно Европейским рекомендациям [7, 14], алгоритм подбора препарата для купирования приступа мигрени включает в себя несколько этапов (ступенчатый подход), на протяжении трех приступов. Каждая последующая ступень является продолжением предыдущей. Правильно используя эту стратегию, можно добиться наиболее эффективного и оптимального по цене индивидуального лечения. Первым шагом является назначение простого анальгетика (ацетилсалициловая кислота 900–1000 мг (только для взрослых), ибупрофен 400–800 мг, диклофенак 50–100 мг, напроксен 500–1000 мг (если есть противопоказания – парацетамол 1000 мг) и, если необходимо, противорвотного средства (домперидон 20 мг или метоклопрамид 10 мг). Необходимо



Рисунок 6. Препараты, рекомендуемые пациентам с мигренью для купирования приступа

рекомендовать пациентам использовать быстрорастворимые формы или сублингвальные таблетки, принимать препарат следует в самом начале приступа в адекватной дозе. В случае, если у пациента имеется рвота, то предпочтительными будут препараты в форме ректальных свечей. Вторым шагом является назначение триптанов. В отсутствие противопоказаний триптаны должны быть рекомендованы всем пациентам, которым не удалось помочь на первом этапе. Триптаны мало различаются между собой, но могут иметь различную и непредсказуемую эффективность у разных пациентов. Одни могут быть очень эффективны, тогда как другие могут не иметь эффекта. Пациентам необходимо рекомендовать пробовать несколько триптанов в различных лекарственных формах и выбрать наиболее подходящий. Первая доза любого триптана должна составлять одну таблетку. При неэффективности первой дозы триптана прием второй дозы не рекомендуется большинством производителей, однако у некоторых пациентов вторая доза может оказаться эффективной. Триптаны более эффективны, если принимаются в начале приступа, когда головная боль еще слабая (эта рекомендация должна даваться пациентам, которые четко отличают мигрень от головной боли напряжения). Если у пациента имеется рвота, то необходимо добавить домперидон 20 мг или метоклопрамид 10 мг или можно использовать суматриптан в суппозиториях или в форме назального спрея. Необходимо информировать пациента, что регулярное частое (чаще чем 2 дня в неделю) использование препаратов для купирования головной боли является фактором риска возникновения головной боли, связанной с чрезмерным употреблением препаратов: триптаны нельзя принимать регулярно более чем в течение 10 дней в месяц.

Можно выделить несколько этапов, на которых возникают препятствия для оказания эффективной помощи пациентам с головной болью [6, 12]:

1. Низкая информированность населения о проблеме головной боли, отсутствие доступности специалистов и как следствие плохая обращаемость к врачу и недостаточная выявляемость различных форм головных болей.
2. Трудности оказания полного объема качественной специализированной помощи больным с цефалгиями, связанные с недостаточными знаниями врачей о современных принципах диагностики и лечения первичных головных болей.
3. В случаях адекватной диагностики формы головной боли пациенты не всегда получают оптимальную терапию из-за недостаточного использования специфического лечения различных цефалгий.
4. Даже изначально правильно подобранное лечение мигрени со временем нуждается в модификации, соответственно неправильное ведение пациента на этом этапе также может быть причиной недостаточной эффективности лечения.

Было показано, что качество оказываемой медицинской помощи пациентам с головной болью выше всего в специализированных центрах головной боли. Тем не менее, подобные клиники могут принять лишь 4% пациентов, страдающих головной болью [18]. Следовательно, ключевую роль в ведении пациентов с головной болью должны играть именно врачи первичного звена здравоохранения. Тем не менее, должна существовать тесная взаимосвязь между врачом практического здравоохранения и специалистом по головной боли. В специализированный центр головной боли может быть направлен пациент с неясным диагнозом или для подбора терапии при резистентных формах. На базе клиники головной боли могут быть организованы школа для обучения врачей и пациентов.

Таким образом, основываясь на полученных результатах исследова-

ния, могут быть даны следующие рекомендации по оптимизации специализированной помощи больным с головными болями в общемедицинской практике:

1. Использовать для диагностики форм головных болей критерии Международной классификации головных болей 2003 года.
2. При ведении пациентов с наиболее частыми формами первичных головных болей брать за основу Европейские принципы ведения этих больных.
3. Активно использовать анкеты, дневники и опросники (ID-мигрень, НИТ-6, МИДАС, дневник головной боли). Как правило, в поликлинике врач ограничен во времени, поэтому, собрав анамнез и осмотрев пациента, доктор лишь выписывает препараты, при этом роль пациента весьма пассивна. Можно рекомендовать предложить пациенту с головной болью заполнить опросники перед первичным приемом у врача. Это позволит сэкономить время на приеме, при этом врач может успеть объяснить пациенту суть заболевания и проводимого лечения. Если пациент в дальнейшем будет вести дневник головной боли, то на повторном приеме это освободит время для дополнительной беседы с пациентом.
4. Назначать дополнительные методы обследования только в случаях подозрения на вторичный характер головной боли и в соответствии с показаниями.
5. Направлять пациента в специализированный центр головной боли, если у него имеет место редкая форма цефалгии (кластерная головная боль, хроническая пароксизмальная гемикрания и т.д.), если диагноз неясен, если назначенное стандартное лечение не оказывает эффекта.

Международная классификация головных болей 2003 года, Европейские принципы ведения пациентов с головной болью, а также дневники и опросники доступны на сайте Российского общества по изучению головной боли www.headache-society.ru.

Чрезвычайно важна именно первичная консультация, на которой должен быть выставлен

верный диагноз и назначено правильное лечение. Неверная диагностика, необоснованное назначение множества дополнительных методов обследования и неспецифическое лечение являются, несомненно, ятрогенными факторами, так как пациент находит подтверждение своим опасениям об органическом заболевании мозга, назначенное неспецифическое лечение

не оказывает эффекта [17]. В конце концов, пациент отказывается от наблюдения у врача и вынужден заниматься самолечением.

Таким образом, роль врача практического здравоохранения является ключевой в оказании помощи пациентам с головной болью, и от качества оказания этой помощи во многом зависит бремя головной боли в Российской Федерации. ■

Список литературы

1. Азимова Ю.Э. Паттерны диагностики и лечения головных болей. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема». – Смоленск, 2009. – 141.
2. Азимова Ю.Э. Распространенность головных болей и причины необращения к врачу по поводу головной боли по данным Интернет-опроса. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема». – Смоленск, 2009. – 122.
3. Куцемелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичных головных болей (по данным популяционного исследования взрослого населения г. Ростова-на-Дону). // Боль. – 2004. – №5. – С. 25–31.
4. Международная классификация головных болей. 2-ое издание (полная русскоязычная версия). – 2006. – 380 с.
5. Московские городские стандарты стационарной медицинской помощи для взрослого населения. Приказ Правительства Москвы, Комитет здравоохранения г. Москвы, 2000, раздел 66.130.
6. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. // В печати.
7. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Международные принципы диагностики головных болей: проблемы диагностики головных болей в России. // Вестник семейной медицины. – 2010. – №2. – С. 8–19.
8. Табеева Г.Р., Вознесенская Т.Г., Осипова В.В., и др. Распространенность первичных головных болей в Российской Федерации. Пилотное исследование. // Сборник тезисов Российской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль – 2007». 13–15 декабря 2007 года. – Москва. – С. 38–42.
9. Тарасова С.В., Амелин А.В., Скоромец А.А. Распространенность и выявляемость первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. Казанский мед. журнал. – 2008. – №4, Т. 89. – С. 427–431.
10. Яхно Н.Н. Головная боль как медицинская проблема. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль – 2007». – Москва, 2008. – 168 с.
11. Ayzenberg I., Cernysh M., Osipova V., et al. Population-based survey of primary headache disorders in Russia: validation of questionnaire and methodology. // Cephalalgia. – 2009. – V. 29 (Suppl. 1). – P. 160.
12. Bigal M., Krymchantowski A.V., Lipton R. Barriers to satisfactory migraine outcomes. What have we learned, where do we stand? // Headache. – 2009. – V. 49. – P. 1028–1041.
13. Cevoli S., D'Amico D., Martelletti P., et al. Underdiagnosis and undertreatment of migraine in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centers. // Cephalalgia. – 2009. – V. 29. – P. 1285–1293.
14. European principles of management of common headache disorders in primary care, T.J. Steiner, K. Paemeliere, R. Jensen, D. Valade, L. Savi, M.J.A. Lainez, H.-D. Diener, P. Martelletti and EGM Couturier (on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide, J. Headache Pain. – 2007; 8 (supplement 1).
15. Harris B., Hwang U., Lee W.S., et al. Disparities in use of computed tomography for patients presenting with headache. // Am J. Emerg Med. – 2009. – V. 27. – P. 333–336.
16. Kowacs P.A., Twardowsky C.A., Piovesan E.J., et al. General practice physician knowledge about headache: evaluation of the municipal continual medical education program. // Arq. Neuro-Psiquiatr. – 2009. – Vol. 67. – P. 3a.
17. Lanteri-Minet M. The role of general practitioners in migraine management. // Cephalalgia. – 2008. – V. 28 (Suppl. 2). – P. 1–8.
18. Lipton R.B., Hamelsky S.W., Dayno J.M. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? // Headache. – 2002. – V. 42 (Suppl. 1). – P. 3–9.
19. Lipton R.B., Stewart W.F., Simon D., et al. Medical consultation for migraine: results from the American migraine study. // Headache. – 1998. – V. 38. – P. 87–96.
20. MacGregor E.A., Brandes J., Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global migraine and zolmitriptan evaluation survey. // Headache. – 2003. – V. 43. – P. 19–26.

Впервые опубликовано в журнале «Российский журнал боли», №3–4, 2010 г., стр. 12–17.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **РИЗОПТАН**

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «01» 07 2019 г. № N022255

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 высокоаффинными 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 изменять препарат Ризоптан с профилактической целью. Таблетки следует глотать целиком, запивая жидкостью. Рекомендуемая 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 проверялась 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 MAO или применение в течение двух недель с момента прекращения лечения ингибиторами MAO; 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. Надолго 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 избегать 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

Значение для клинической практики ранней диагностики дефицита магния при определении его в различных биосубстратах



О.А. Громова¹ – д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель,
И.Ю. Торшин¹ – к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с.,
А.Ю. Волков², С.Н. Щербо² – д.б.н.

¹ Институт Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, г. Москва
² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Дефицит магния ассоциирован с комплексом патологических состояний у беременных, нарушением развития плода, осложненным течением периода новорожденности и раннего детства, коморбидными заболеваниями в зрелом и пожилом возрасте (атеросклероз, артериальная гипертония, ожирение, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, остеопороз и др.). Диагноз дефицита магния («недостаточность магния», E61.2 по МКБ–10) устанавливается клинически, но полное представление о магниевом статусе может дать количественное определение магния в различных биосубстратах. Анализ содержания магния в нескольких биосубстратах (цельной крови, эритроцитах, плазме, сыворотке, слюне, моче, ногтях, волосах), взятых одновременно у одного пациента, позволяет установить нарушения распределения в них магния, характерные для той или иной патологии. В настоящей работе представлены результаты систематизации имеющихся данных по референсным значениям уровней магния в различных биосубстратах – плазме, сыворотке, цельной крови, эритроцитах, слюне, моче, волосах. Последовательно рассмотрены методы лабораторной диагностики дефицита магния, особенности определения концентраций магния в крови, в суточной моче, в слюне и в волосах. Приводятся результаты клинико–эпидемиологических, лабораторно–клинических исследований и доказательной медицины.

Ключевые слова: недостаточность магния, диагностика, гиподиагностика, биосубстраты, дети, взрослые, беременные.

O.A. Gromova¹ – Professor, Doctor of Medical Sciences, Science Head, I.Yu. Torshin¹ – PhD in Applied Mathematics, A.Yu. Volkov², S.N. Shcherbo² – BD

¹ Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow

Value of the early diagnosis of deficiency of magnesium in its determination in different biological substrates

Magnesium deficiency is associated with a set of abnormalities in pregnant women, with fetal malformation, complicated neonatology and early childhood, as well as comorbidities (atherosclerosis, hypertension, obesity, coronary heart disease, cerebrovascular disease, osteoporosis, etc.) at mature and elderly ages. Magnesium deficiency (ICD-10 E61.2) is clinically diagnosed; the quantification of magnesium in different biological substrates may give a comprehensive idea of its status. Analysis of the levels of magnesium in a few biological substrates (whole blood, red blood cells, plasma, serum, saliva, urine, nails, and hair) simultaneously taken from the same patient can identify their impaired magnesium distribution typical for this or that disease. This paper gives the results of systematization of the available data on the reference values of magnesium in different biological substrates (plasma, serum, whole blood, red blood cells, saliva, urine, and hair). It sequentially considers methods for the laboratory diagnosis of magnesium deficiency and the specific features of determination of the concentrations of this compound in blood, daily urine, saliva, and hair. The results of clinical, epidemiological, laboratory, and clinical studies and evidence-based medicine are presented.

Keywords: magnesium deficiency, diagnosis, hypodiagnosis, biological substrates, children, adults, pregnant women.

Крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования указывают, что дефицит магния стимулирует развитие осложнений беременности, предменструального синдрома, климактерического синдрома, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, уролитиаза, инсулинорезистентности и сахарного диабета, патологии соединительной ткани, бронхиальной обструкции, нарушений иммунитета, онкологических заболеваний и профессиональной патологии и др. [4, 15, 37]. Таким образом, взаимосвязь между дефицитом магния и широко распространенными хроническими заболеваниями стала очевидной, что делает точную диагностику дефицита магния насущной проблемой в повседневной клинической практике [4, 7, 15, 17]. Комплекс клинических признаков дефицита магния детально описан и широко используется врачами [4, 10, 12, 15, 37]. Разработаны и утверждены тесты-вопросники для диагностики дефицита магния. Основанные на выявлении его клинических проявлений, а также факторов риска, они являются доступным методом диагностики и скрининга дефицита магния [37]. В то же время лабораторная диагностика дефицита магния ограничивается в подавляющем большинстве случаев всего лишь одним тестом – определением уровня магния в плазме крови (или, что менее информативно, в сыворотке крови). Более того, представленная в различных справочных руководствах информация о «нормальном» диапазоне значений магния в плазме/сыворотке крови весьма разноречива.

Например, в справочнике Н.У. Тица в качестве референсных значений уровней магния в сыворотке крови указаны 0,66–1,07 ммоль/л (для лиц в возрасте 20–60 лет) [17], в справочнике В.В. Меньшикова – 0,7–1,2 ммоль/л (в сыворотке, без указания возраста) (В.В. Меньшиков, 1987), в монографии И.С. Святова – $0,82 \pm 0,09$ ммоль/л Mg^{2+} (сыворотка) [16].

Лаборатории, проводящие анализ крови, также предоставляют

разноречивую информацию о «нормативах». Например, лаборатория «Invitro.ru» предоставляет «нормы» для сыворотки крови, близкие к значениям из справочника Н.У. Тица (0,65–1,05 ммоль/л для лиц старше 20 лет, без гендерных различий). Лабораторная служба «Helix» предоставляет в качестве референсных значений магния в сыворотке крови (для взрослых) 0,73–1,06 ммоль/л для мужчин и 0,77–1,03 ммоль/л для женщин. На специализированных интернет-ресурсах чаще всего обнаруживается текст типа «Референсные значения 0,65–1,05 ммоль/л», по-видимому почерпнутый из справочников по лабораторной диагностике. При этом далеко не везде указывается, к чему относятся такие «референсные» значения – к сыворотке или к плазме крови. Заметим, что ни в одном из справочников не приведены аргументы в пользу того или иного выбора диапазона таких «референсных» значений. Диапазон значений вроде «0,65–1,05 ммоль/л» известен с начала 30-х годов прошлого века. Поэтому создается впечатление, что эти цифры десятилетиями просто переписываются (с небольшими вариациями, конечно) из одного издания в другое.

Помимо очевидной необходимости установления четко обоснованного интервала референсных значений уровня магния в сыворотке/плазме крови, нельзя забывать о том, что значения уровней магния в плазме/сыворотке далеко не всегда позволяют установить истощенность депо магния у пациента. Измерение уровней магния в других биосубстратах часто предоставляет практикующему врачу крайне полезную информацию.

Например: при исследовании 56 студентов, находящихся в состоянии хронического стресса (период сессии) с диагнозом «астения» (R53 по МКБ-10), уровни магния в плазме крови ($0,73 \pm 0,12$ ммоль/л) достоверно не отличались от показателей в контрольной группе ($0,78 \pm 0,21$ ммоль/л). В то же время почти у половины участников было установлено «истощение» уровня магния в эритроцитах ($n=27$, Mg

$<1,0$ ммоль/л), а у 9 человек – даже сверхнизкие уровни магния в эритроцитах ($Mg <0,1$ ммоль/л), что свидетельствует о глубоком истощении магниевого депо в эритроцитах при астении [3]. При этом наиболее признанной нормой содержания магния в эритроцитах является диапазон значений 1,65–2,65 ммоль/л.

Другой пример: феномен «сверхистощения эритроцитов по магнию» весьма характерен для пациентов психиатрического стационара с пограничными нервно-психическими расстройствами (ПНПР, такие как F07 «Расстройства личности и поведения вследствие дисфункции головного мозга», F21 «Шизотипическое расстройство» и F34 «Хронические аффективные расстройства»). Нами была установлена чрезвычайно высокая распространенность сверхнизких уровней магния в эритроцитах ($Mg <0,3$ ммоль/л) среди пациентов с ПНПР по сравнению с таковыми в контрольной группе (пациенты без ПНПР – $Mg(эр.) = 1,62 \pm 0,48$ ммоль/л (неопубликованные данные). В то же время достоверных отличий по уровням магния в сыворотке крови не было найдено.

Эти два примера наглядно иллюстрируют важность определения уровней магния в нескольких биосубстратах, а не только в сыворотке или плазме крови.

Известные методики проведения лабораторного анализа биосубстратов для установления в них концентрации магния

Способы определения магния в биосубстратах включают: преципитацию, комплексометрию и спектрофотометрию, плазменно-абсорбционную спектроскопию, электротермальную абсорбционную спектроскопию, ионоселективную потенциометрию, плазменно-эмиссионную спектрофотометрию, ферментативные методы [3, 16]. Практически в настоящее время используются атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС), спектрофотометрия (колориметрия), флюорометрический и ферментативный методы Н. Kunkel и соавт., 1947 (табл. 1).

Таблица 1. Основные физико-химические методы определения магния в биосубстратах

Метод	Принцип метода	Примечания
Атомно-абсорбционная спектроскопия	Измерение поглощения света возбужденными ионами Mg^{2+}	Референтный метод
Колориметрия	Измерение светопоглощения в полосе 520 нм при образовании комплекса Mg^{2+} с ксилидиновым синим	Высокая чувствительность, недопустим гемолиз образцов
Ферментативный метод	Измерение скорости реакции Mg^{2+} АТФ + D-глюкоза + D-глюкоза-6-фосфат + Mg^{2+} АДФ, катализируемой ферментом гексокиназой	Используется в автоматических анализаторах
Флуориметрия	Анализ флуоресценции комплекса Mg^{2+} тальцеин в диапазоне 420–530 нм	Высокая чувствительность, но возможно паразитное тушение флуоресценции

Наиболее чувствительным и точным методом является атомно-абсорбционная спектроскопия. Атомарный спектр магния характеризуется выраженной полосой поглощения (абсорбции) светового излучения в области 285,2 нм, что и позволяет измерять концентрацию магния с высокой точностью и специфичностью.

В клинической практике наиболее широко используется спектрофотометрия (колориметрия), когда уровни магния в биосубстратах оцениваются по интенсивности окраски комплексов Mg с определенными красителями (титановым желтым, Н. Kunkel и соавт., [17]), ксилидиновым синим и др.). Наиболее чувствительным и специфичным к ионам магния является колориметрический метод определения магния с красителем ксилидиновым синим, который образует с ионом магния устойчивый комплекс, окрашенный в красный цвет.

Флуориметрический метод определения магния основан на образовании комплексов магния с кальцеином, кальмагином, 8-гидроксихинолином и рядом других лигандов. Например, при использовании 8-гидроксихинолина образуется хелатный комплекс с максимумом возбуждения при длине волны 420 нм и испускания – при 530 нм. Существуют дополнительные модификации метода: например, добавление этиленгуанинтетраацетата натрия предотвращает реакцию с

кальцием (А. Holasek, Н. Flaschka, 1952).

Для автоматизированного анализа наиболее приемлемым является ферментативный метод определения содержания магния. Принцип этого метода заключается в специфическом взаимодействии магния с активными центрами таких гликолитических ферментов, как гексокиназа и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Эти ферменты действуют на различные производные глюкозы, и в ходе реакции при избытке субстрата образование НАДФН происходит пропорционально концентрации комплекса Mg-АТФ. Определение магния ферментативным методом хорошо согласуется с данными высокочувствительного атомно-абсорбционного анализа (L. Cjessing, 1960).

О физиологических и молекулярных механизмах регуляции уровней магния в биосубстратах

Обмен магния между клетками тканей и плазмой крови – медленный процесс (часы, дни), а реабсорбция магния в почках – процесс гораздо более интенсивный (минуты, часы). Поэтому вследствие существования специальных механизмов регуляции концентрации магния в плазме, уровни магния в тканях депо (т.е. в костях и мышцах) могут быть существенно истощены на фоне «нормальных» уровней магния в плазме крови. Поэтому с физиоло-

гической точки зрения установление диагноза «недостаточность магния» (Е61.2) не может происходить только на основании измерения уровней магния в крови, требуется оценка клинической симптоматики дефицита магния и, возможно, дополнительной информации (например, содержание магния в суточной моче, слюне, волосах).

В организме можно выделить несколько важных компартментов¹ магния: плазма крови, форменные элементы крови (прежде всего эритроциты), кости, мышцы и все остальные ткани. Содержание ионов Mg^{2+} во всем объеме крови составляет, в среднем, всего 3 ммоль (~70 мг), т.е. менее 1% от общего количества магния в организме (20–28 г). В максимальных количествах магний концентрируется в костях (60–65%) и в мышцах (25–30%) (L. Cjessing, 1960). Таким образом, кости и мышцы представляют собой основное «депо» магния в организме, а кровь служит переносчиком магния между тканями.

Важно отметить, что поддержание уровня магния в плазме крови в определенном диапазоне концентраций (условно 0,75–1,15 ммоль/л) относится к жестко контролируемым физиологическим процессам, отражающим, в частности, электролитный баланс организма. Нарушения электролитного баланса жизненно опасны, так как электролиты участвуют в контроле частоты сердечных сокращений, проведении

¹ англ. compartment – отделение, ячейка.

нервного импульса и частоты дыхания. Поэтому в случае недостаточного поступления магния с пищей, резкого выведения магния в период стресса или при приеме алкоголя, диуретиков и др., в организме инициируется эвакуация магния из эритроцитов, мышц, костей и других тканей с целью поддержания нужного диапазона концентраций.

В организме существуют специальные молекулярные механизмы, которые поддерживают концентрацию магния в плазме крови в нужном диапазоне за счет регуляции обмена магния с клетками и почечной реабсорбции [2, 19, 20]. Обмен магния между плазмой крови и клетками тканей можно представить происходящим по принципу сообщающихся сосудов: при большей концентрации магния в плазме происходит его поступление внутрь клеток, а при большей концентрации магния внутри клетки магний выводится в плазму крови.

Достигая почек и проходя через мембраны клубочков, плазма крови фильтруется от форменных элементов и белков крови. Образовавшаяся первичная моча поступает в противоточно-множительную систему канальцев почки, где происходит обратное всасывание магния в плазму крови. Белки TRPM6 и TRPM7 (transient receptor potential cation channel) [22] и CASR ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -чувствительный рецептор) регулируют реабсорбцию магния в почечных канальцах. Благодаря высокой чувствительности к небольшим изменениям в концентрациях магния в плазме крови эти белки действуют как сенсоры (датчики), реагирующие на концентрацию магния. При пониженных уровнях магния в плазме реабсорбция магния в почках растет. И, наоборот, при избыточной концентрации магния в плазме крови реабсорбция существенно снижается. Таким образом осуществляется поддержание определенного диапазона концентраций ионов Mg^{2+} в плазме крови в динамике.

Существование специальных молекулярно-физиологических механизмов для поддержания уров-

ней магния в плазме крови (ПК) в определенном диапазоне позволяет сделать важный вывод: истощение основного депо магния (кости, мышцы, эритроциты) может длительное время оставаться незамеченным, если измеряются только уровни магния в сыворотке или в плазме крови (ПК). Снижение уровня магния в ПК указывает не просто на «дефицит магния», а на дизрегуляцию гомеостаза магния.

Уровень магния в сыворотке крови

В качестве биомаркера дефицита магния длительное время использовалось определение уровней магния в сыворотке крови. Определение магния именно в сыворотке обусловлено не тем, что это самый «информативный» биосубстрат, а тем, что это технически удобно – ведь уровни других электролитов (натрий, кальций, хлор) определяются именно в сыворотке. В РФ чаще всего используются, например, такие табулированные по возрастам референсные значения для уровней магния в сыворотке: возраст 2 дня 5 мес. – 0,62–0,91 ммоль/л; от 5 мес. до 6 лет – 0,70–0,95 ммоль/л; от 6 до 12 лет – 0,70–0,86 ммоль/л; от 12 до 20 лет – 0,70–0,91 ммоль/л; старше 20 лет – 0,66–1,07 ммоль/л [41].

В настоящее время в клинической практике стали чаще определять уровни магния в плазме крови, что несколько более физиологично, так как учитывается наличие магния в составе белков плазмы крови. В отличие от референсных значений магния в сыворотке, референсные значения магния в плазме должны быть, безусловно, выше (так как в плазме часть магния связывается белками, которые отсутствуют в сыворотке). Кроме того, проведенные за последние 30 лет эпидемиологические исследования указывают на необходимость установления референсных значений магния в плазме крови в контексте коморбидной патологии.

Напомним, что плазма крови – это естественная составляющая часть крови организма, тогда как сыворотка – искусственно полу-

ченная из плазмы жидкость. Процедура получения плазмы крови достаточно проста: к образцу крови добавляется антикоагулянт (для исследования электролитного состава крови – гепарин), и плазма отделяется после центрифугирования при 2000–3000 об/мин. Сыворотка крови – жидкая часть крови, лишенная форменных элементов и значительной пропорции белковой фракции плазмы. Получение сыворотки крови является результатом двухступенчатого биохимического процесса: свертывания (коагуляции) крови за счет внешнего активатора (например, частиц диоксида кремния) и ретракции (уплотнения) сгустка. После образования сгустка начинается этап его уплотнения и выделения сыворотки. На практике ретракция сгустка ускоряется центрифугированием пробирок с кровью. Таким образом, получение сыворотки является более сложной технологической процедурой, во время которой происходят неконтролируемые потери магния («отжимается» магний в составе белков).

Так как референсные значения для уровней магния в сыворотке и в ПК четко не установлены, очень часто возникает путаница – те или иные референсные значения для уровней магния в сыворотке крови (например, 0,66–1,07 ммоль/л для взрослых) приписываются определяемым в настоящее время уровням магния в плазме (для которых нижняя граница интервала нормы не может составлять менее 0,80 ммоль/л, см. далее). Отождествление уровней магния в плазме с уровнями магния в сыворотке является грубейшей диагностической ошибкой, недопустимой для практикующего врача.

Уровень магния в плазме крови и в эритроцитах

Референсные значения уровней магния в таких важных биосубстратах крови, как ПК и эритроциты, являются активным направлением современных клинических исследований. Особое значение имеют результаты крупномасштабных исследований, которые позволяют оценить применимость тех или иных

референсных значений (предлагаемых, как правило, на основе каких-то «экспертных соображений», а не на анализе клинических данных) к большим выборкам населения.

Результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований показали, что уровень магния в ПК менее 0,80 ммоль/л соответствует статистически значимому повышению риска развития многочисленных хронических заболеваний. Например, исследование 1679 пациентов указало, что риск смерти от инфаркта миокарда был ниже в группе с высоким уровнем магния (>0,83 ммоль/л в ПК), чем в группе с меньшим уровнем (<0,75 ммоль/л): относительное снижение риска составило 36% [35].

В проведенное в России скрининговое исследование уровня магния в ПК и в эритроцитах в условиях многопрофильного стационара вошли 2000 пациентов и 500 здоровых добровольцев 18–90 лет. Для каждого из участников были собраны данные по 187 клинико-лабораторным показателям (данные анамнеза, диагноз, демографические, антропометрические показатели, содержание магния в плазме и эритроцитах, анализ мочи и др.), в том числе по 142 диагнозам в соответствии с МКБ-10. Исследование проходило в 4 центрах с участием обследуемых из 6 крупных городов: Владимира, Иванова, Кемерово, Костромы, Москвы и Уфы, включая пациенток с сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической, гематологической, неврологической (150 пациентов), нефрологической, урологической, пульмонологической, дерматологической, гинекологической и эндокринологической патологиями (по 150 пациентов).

Анализ собранного материала современными методами интеллектуального анализа данных показал, что уровни магния в ПК менее 0,80 ммоль/л достоверно ассоциированы с повышенным риском таких состояний, как избыточная масса тела (E66.3), нарушения сна (G47.8), судороги (R56.8), миопия (H52), ишемический инсульт мозга (I63.0), эссенциальная первичная гипер-

тония (I10), пролапс митрального клапана (I34.1), острая реакция на стресс (F43.0), нестабильная стенокардия (I20.0), предменструальный синдром (N94.3), инсулиннезависимый сахарный диабет (E11.8), неуточненная пароксизмальная тахикардия (I47.9) и др.

Низкий уровень магния в ПК (т.е. менее 0,80 ммоль/л) был обнаружен у 956 пациентов, что показывает высокую распространенность дефицита магния. Важно отметить, что число диагнозов по МКБ-10, отражающих степень проявления коморбидности, показало достоверную корреляцию с уровнем магния в плазме крови и в эритроцитах. Так, в группе здоровых (пациенты, проходившие диспансеризацию) средний уровень магния в ПК составил $0,92 \pm 0,07$ ммоль/л (95% ДИ 0,82–0,96), в эритроцитах – $2,45 \pm 0,66$ ммоль/л (95% ДИ 1,71–3,56). Даже при наличии у пациента только одного диагноза из 142, уровень магния был достоверно снижен в плазме – $0,86 \pm 0,19$ ммоль/л, в эритроцитах – $1,74 \pm 0,57$ ммоль/л. При наличии двух и более диагнозов средний уровень магния в ПК был ниже 0,82 ммоль/л, что наглядно подтверждает взаимосвязь дефицита магния с повышенным риском коморбидных состоянием. Результаты этого крупномасштабного скринингового исследования позволили сделать вывод, что оптимальные уровни магния в плазме крови, соответствующие минимальному риску развития заболеваний для лиц 18 лет и старше, лежат в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л [5].

Анализ базы данных ИМБД (база данных Института микроэлементов) для подгруппы россиянок репродуктивного возраста (18–45 лет, n=689) современными методами интеллектуального анализа данных позволил сделать количественные оценки для установления допустимого уровня магния в ПК и в эритроцитах [41]. В соответствии с проведенным анализом при снижении уровня магния в эритроцитах менее 1,70 ммоль/л риск всех рассмотренных патологических состояний достоверно возрастает. Возрастал риск

развития всех исследуемых магниезависимых патологических состояний, связанных как с «быстрыми» эффектами дефицита магния, так и с долговременными последствиями его дефицита (нарушения структуры соединительной ткани, сердечно-сосудистые патологии, метаболические нарушения).

При анализе уровня магния в плазме крови и в эритроцитах следует помнить о том, что в процессе забора крови и обработки образца может происходить частичная утечка магния из эритроцитов в плазму. Последнее завышает показатель магния в сыворотке и даже небольшой гемолиз приводит к значительному повышению показателя уровня магния в ПК и заниженному – в эритроцитах. Для предотвращения этой утечки следует принять ряд специальных мер. Жгут на руку желательнее не накладывать, так как при сильном сдавливании уровень магния и кальция может быть завышенным вследствие микротравматизации. Взятая кровь после забора подвергается центрифугированию не позднее 30–60 мин., так как отделение плазмы от клеток в более поздние сроки приводит к выходу магния в плазму из разрушающихся форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов и т.д.).

Уровень магния в других форменных элементах крови

Среди форменных элементов крови лимфоциты наиболее выражено реагируют на стимуляцию альдостероном, инсулином и триглицеридами. У пациентов с гиперальдостеронизмом уровень магния в лимфоцитах значительно ниже (203 ± 56 мкмоль/л), чем у обследуемых контрольной группы (291 ± 43 мкмоль/л; $p=0,001$) [23]. Инсулин дозозависимо увеличивает уровень магния в лимфоцитах человека (в группе с инсулином – 301 ± 30 мкМ, в контрольной группе – 227 ± 14 мкМ; $p<0,0001$, n=12) [24]. Гипертриглицеридемия характеризуется сниженной концентрацией Mg^{2+} в лимфоцитах: при гипертриглицеридемии –

235±10 мкмоль/л, в контрольной группе – 294±8 мкмоль/л [25]. Поэтому у пациентов с гиперальдостеронизмом, алкоголизмом, соле-зависимой формой артериальной гипертензии, триглицеридемией, инсулинрезистентностью и сахарным диабетом лабораторная оценка дефицита магния должна включать определение магния в лимфоцитах.

Заметим, что недооцененным биомаркером для определения дефицита магния является измерение уровня магния в цельной крови. Анализ взаимосвязи между риском эпилепсии, нарушениями электролитного баланса, заболеваниями пациентов в анамнезе и другими данными о пациентах показал, что уровень калия и магния в цельной крови позволяют отличить 70% пациентов с эпилепсией от 90% пациентов контрольной группы. Средняя точность распознавания пациентов с эпилепсией составила 72% (ложнонегативная ошибка классификации – 27% пациентов, ложнопозитивная – 14% пациентов). Была установлена область сниженных значений уровня калия и магния в цельной крови ($K < 54$ ммоль/л, $Mg < 1,2$ ммоль/л), которая соответствует 11-кратному повышению риска развития эпилепсии по сравнению с таковым в контрольной группе [14].

При анализе содержания магния в крови концентрация определяется в цельной крови, в плазме, в сыворотке крови и, отдельно, в эритроцитах. Для установления состояния магниевого депо у пациента желательно определять уровень магния во всех этих биосубстратах крови, так как каждый из этих анализов привносит важную дополнительную информацию о пациенте. Например, содержание магния в цельной крови указывает на уровни магния во всех форменных элементах крови и в сыворотке. Вычитая из этого показателя содержание магния в эритроцитах и в сыворотке, становится возможным оценить содержание магния в лимфоцитах. Различие между уровнем магния в плазме и в сыворотке указывает на количество магния, связанного с белковой фракцией плазмы крови и т.д. В клиниче-

ских исследованиях эти показатели содержания магния в крови зачастую определяются по отдельности, что существенно искажает данные о магниевом статусе пациента и не позволяет сравнивать результаты различных исследований.

Уровень магния в слюне

Для ранней диагностики дефицита магния используют исследование уровня магния в слюне. Определение магния в слюне проводят чаще всего колориметрическим методом (с ксилитиновым синим), слюну предварительно разводят в соотношении 1:5 [18]. В норме у взрослых мужчин и женщин уровень магния в смешанной слюне составляет 0,4–0,9 ммоль/л, а у пожилых может быть несколько выше [9]. Важными особенностями метода определения содержания магния в слюне является его малая инвазивность и оперативность определения уровня магния при различных патологических состояниях [1].

В работе [8] была установлена взаимосвязь между электролитным составом потребляемой воды и содержанием ионов в слюне. В данной работе участники были подразделены на три группы: 1-я группа включала людей, имеющих заболевания щитовидной железы (ЩЗ); 2-я группа была представлена людьми, имеющими факторы риска развития заболеваний ЩЗ; 3-я группа состояла из людей, не имеющих заболеваний ЩЗ. Для каждой из групп было определено содержание кальция и магния в слюне (табл. 2). У обследованных с заболеваниями ЩЗ (1-я группа) содержание ионов кальция и магния было выше средних значений в двух других группах [8].

Так называемый «коэффициент распределения» (КР) магния представляет собой отношение уровня магния в сыворотке крови (ммоль/л) к концентрации магния в слюне (ммоль/л) [11], что может быть использовано для ранней диагностики скрытого дефицита магния [13]. На практике у обследуемых берут кровь из локтевой вены утром натощак и выделяют сыворотку центрифугированием. В стеклянные флаконы

после предварительного ополаскивания ротовой полости водой собирают слюну путем сплевывания в течение 10–15 мин, центрифугируют ее и отделяют надосадочную жидкость, затем определяют уровень магния тем или иным методом.

Диагностическая эффективность показателя КР была изучена у 20 здоровых лиц в возрасте 23–25 лет и пациентов с различными заболеваниями (табл. 3). Важно отметить, что во всех группах пациентов уровни магния в сыворотке были достаточно высоки и не указывали на наличие дефицита магния. В то же время низкое содержание магния в слюне приводило к высоким значениям КР, отличным от значений показателя в группе здоровых участников.

Таким образом, существенное снижение уровня магния в слюне на фоне его нормальных показателей в периферической крови свидетельствует о скрытом дефиците данного катиона у обследованных категорий пациентов. Определение уровня магния в слюне может быть использовано как дополнительный диагностический маркер при проведении клинико-эпидемиологических исследований.

Достоверно низкая концентрация магния в слюне выявлена при функциональной истмико-цервикальной недостаточности ($0,18 \pm 0,06$ ммоль/л, в контрольной группе – $0,42 \pm 0,06$ ммоль/л). При назначении препаратов магния прирост содержания Mg в слюне беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани составил $0,04 \pm 0,017$ ммоль/л [6].

Биохимический анализ слюны у 400 пациентов с периодонтитом показал, что в слюне курильщиков с периодонтитом существенно снижен уровень Mg ($0,80 \pm 3,87$ мг-экв/л, у здоровых – $1,26 \pm 0,90$ мг-экв/л), Ca ($3,47 \pm 1,49$ мг/дл, у здоровых – $13,89 \pm 10,34$ мг/дл) и общего белка ($0,43 \pm 0,50$ г/дл, у здоровых – $1,70 \pm 2,09$ г/дл) [32].

При онкологических заболеваниях стимулируется распад клеток ответствующей ткани, так что ионы

Mg²⁺ оказываются во внеклеточном пространстве, и их концентрация в жидкостях организма повышается. Например, уровень Mg в слюне и в плазме значительно выше у пациентов со злокачественными опухолями околоушной слюнной железы по сравнению с таковыми в контрольной группе: уровень магния слюны повышался до 0,25±0,04 ммоль/л (у здоровых – 0,14±0,03/л, p<0,01), а в плазме – до 1,05±0,06 ммоль/л (у здоровых – 0,86±0,05 ммоль/л, p<0,05). Отношение в слюне Mg:Ca в контрольной группе составило 0,12, а у пациентов – 0,31 [27].

У детей с ювенильным идиопатическим артритом отмечено снижение активности пероксидазы в слюне (на 8,5%, p<0,01), на фоне снижения скорости слюноотделения на 33%, кислотности слюны и значительно более низкого содержания магния (на 44%; p<0,01) [21]. Определение содержания магния в слюне является неинвазивным и весьма информативным методом оценки магниевое статуса пациента.

Уровень магния в волосах

Для определения содержания в организме микроэлементов и, в частности, магния удобным материалом являются волосы. Концентрации химических элементов в волосах наиболее полно отражают их тканевое содержание и хорошо коррелируют с элементным профилем внутренней среды организма. Химический состав волос – интегральный показатель, он менее подвержен изменениям, чем биосубстраты крови и мочи, что определяет ценность данного биосубстрата как долговременного показателя магниевое статуса, особенно на стадии донозологической диагностики (А. Халезов, Д. Цалев, 1983). В настоящее время используются следующие референсные значения содержания магния в волосах (табл. 4).

Превышение верхней границы интервала нормы магния в волосах указывает на такие нарушения обмена магния, как острая и хроническая почечная недостаточность, ятрогенная гипермагниемия

(передозировка препаратов магния, инъекционных форм, прежде всего всасывающихся антацидов), гипотиреоз, обезвоживание, надпочечниковая недостаточность.

Содержание магния в волосах снижено во II и III триместрах беременности, при избыточной лактации и в пожилом возрасте (менее 50 ppb – мкг/г) [38]. Низкие значения содержания магния в волосах также могут указывать на недостаточное поступление магния с пищей (голодание, специальные диеты), длительную терапию диуретиками, цитостатиками (угнетение канальцевой реабсорбции магния), иммунодепрессантами, циклоспорином и на ряд таких патологических состояний, как нарушение всасывания магния в кишечнике, опухоли кишечника; диабетический ацидоз; гиперпаратиреоз; гипертиреоз; дефицит витамина D; острый и хронический панкреатит; наследственная гипофосфатемия; хронический алкоголизм; гиперкальциемия; первичный альдостеронизм.

Таблица 2. Содержание кальция и магния в слюне у различных групп обследованных [8]

Показатель	1 группа, заболевания ЩЗ	2 группа, условно здоровые	3 группа, здоровые
Ca, ммоль/л	2,26±0,44	1,6±0,26	1,3±0,32
Mg, ммоль/л	1,18±0,15	0,66±0,23	0,61±0,32

Таблица 3. Содержание общего магния в сыворотке крови и слюне у больных с хроническими заболеваниями и у здоровых добровольцев контрольной группы (M±m) [13]

Уровень магния, ммоль/л	Контрольная группа (n=20)	ХОБЛ (n=82)	ГК (n=20)	ПМК (n=15)	Удлинение QT (n=18)
Кровь, сыворотка	0,90±0,09	0,92±0,10	0,89±0,13	0,95±0,14	0,87±0,12
Слюна	0,63±0,13	0,29±0,11*	0,21±0,09*	0,10±0,03*	0,15±0,04*
KP	1,42	3,17	4,23	9,5	5,8

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГК – гипертонический криз, ПМК – пролапс митрального клапана. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе (p<0,01).

Таблица 4. Референсные интервалы значений содержания магния в волосах, мкг/г (А. Халезов, Д. Цалев, 1983)

Пол	Возраст, годы				
	до 1	1–6	7–11	12–17	старше 17
Мужской	20–50	15–40	15–40	25–50	30–70
Женский	20–50	15–40	25–70	40–105	60–200

У пациентов с почечнокаменной болезнью отмечено более низкое содержание магния в волосах (84,3–101 мкг/г) по сравнению с таковым в контрольной группе (107–128 мкг/г) [34].

В группе пациенток с фибромиалгией (n=44; средний возраст – 43 года) отмечено значительно более низкое содержание в волосах магния (52 мкг/г, в контрольной группе – 72 мкг/г), кальция (775 мкг/г, в контрольной группе – 1093 мкг/г), железа (5,9 мкг/г, в контрольной группе – 7,1 мкг/г), меди (28 мкг/г, в контрольной группе – 40 мкг/г) и марганца (140 нг/г, в контрольной группе – 190 нг/г) [30].

При сравнении результатов исследования в группе из 45 детей, страдающих аутизмом, и в группе 50 здоровых детей от 4 до 12 лет установлено значительное повышение содержания токсичных свинца и ртути в волосах ($p < 0,001$) и снижение содержания Mg и Se ($p < 0,001$) [33].

Уровень магния в волосах является долговременным маркером магниевоего статуса и используется для оценки эффективности лечения препаратами магния. Например, в группе 46 детей 2–6 лет с выраженным дефицитом магния назначали препараты органических солей магния в течение 3 мес. По окончании курса лечения у 87% детей (n=40) отмечено существенное увеличение уровней магния (от 7,74 до 11,03 мкг/г) и кальция (от 159,82 до 191,60 мкг/г) в волосах. Контроль эффективности терапии препаратами магния по измерениям содержания магния в волосах является довольно удобным неинвазивным методом оценки магниевоего статуса, позволяющим персонализировать стратегию ведения пациента с учетом начального уровня гипомagneмии, факторов, ингибирующих всасывание магния в кишечнике, сопутствующих заболеваний и др. [31].

Следует отметить существенные различия в содержании магния в волосах в различных популяционных группах. Например, в цитируемом выше исследовании, проведенном в Восточной Европе, уровень маг-

ния в волосах, даже после компенсации дефицита составил в среднем 11 мкг/г. В то же время в группе здоровых школьников из Японии (7–15 лет, 158 мальчиков, 184 девочек) средний уровень магния в волосах составил $30,4 \pm 1,4$ мкг/г для мальчиков и $61,2 \pm 1,7$ мкг/г для девочек; кальция – 326 ± 2 мкг/г (мальчики), 643 ± 2 мкг/г (девочки) (Morita, 1986). Возможным объяснением может являться высокое потребление морепродуктов и водорослей – продуктов, концентрирующих магний.

Трактовка результатов определения уровней магния в волосах должна осуществляться на основании имеющейся клинической симптоматики и определения магния в других биосубстратах. Например, установление у пациента повышенного содержания магния в волосах на фоне клинических признаков дефицита магния и обедненной по магнию диеты означает, скорее всего, усиление потери магния (экскреция магния с волосами) и требует проведения анализа содержания магния в дополнительных биосубстратах (кровь, слюна).

Уровень магния в моче

Содержание магния следует определять именно в суточной моче, так как это характеризует общее выведение магния. Просто установление концентрации магния в моче не имеет смысла, так как содержание магния в моче может варьировать в весьма широких пределах в течение суток. Необходимость сбора всего объема суточной мочи резко ограничивает применимость данной процедуры условиями стационара. Принятой нормой содержания магния в суточной моче является 2,5–8,5 ммоль/сут. (60–120 мг/сут.). Уровень магния в сыворотке не коррелировал с уровнями магния в суточной моче, так что экскреция магния является независимым параметром, характеризующим дефицит магния и у пациента [26].

Основная ценность анализа суточной мочи на определение содержания магния состоит в том, что данный биосубстрат позволяет провести нагрузочный тест магни-

ем. Тест может проводиться как посредством внутривенного введения сульфата магния, так и посредством однократного перорального приема определенного количества органических солей магния (300–1000 мг в расчете на элементный магний). Например, при внутривенном проведении нагрузочного теста пациенту вводят 30 ммоль сульфата магния (в 0,5 л 5% раствора декстрозы) в течение 8–12 ч., одновременно собирая суточную мочу. Если за сутки после введения сульфата магния с мочой экскретируется менее 50% введенного магния, это указывает на существенное истощение магниевоего депо организма, т.е. на скрытый дефицит магния [2, 3, 7].

Повышенная экскреция магния была ассоциирована с риском развития артериальной гипертензии даже после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение, потребление алкоголя, семейный анамнез и экскрецию с мочой натрия, калия и кальция [29].

Ретроспективное обследование когорты пациентов с уролитиазом установило подгруппу пациентов с чрезвычайно низкой экскрецией магния (< 43 мг/сут.; n=235), у большинства пациентов уровень экскреции магния составил 43–246 мг/сут. (n=1912). Пациенты с пониженной экскрецией магния также характеризовались значительно меньшим суточным объемом мочи и пониженной суточной экскрецией цитратов, кальция, оксалатов, мочевой кислоты ($p < 0,0001$), а также повышенной частотой рецидивов образования почечных камней [36].

У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа суточная экскреция магния была значительно повышена ($6,86 \pm 3,5$ ммоль/г креатинина/сут., в контрольной группе – $4,03 \pm 1,65$ ммоль/г креатинина/сут.; $p = 0,02$), а средние концентрации Mg в эритроцитах были значительно ниже ($1,41 \pm 0,56$ ммоль/л, в контрольной группе – $2,94 \pm 1,13$ ммоль/л; n=12, $p < 0,0001$). Концентрация Mg эритроцитов была достоверно обратно пропорциональна экскреции Mg ($r = -0,58$, $p = 0,049$) [28].

Уровень магния в суточной моче позволяет оценить насыщенность магниевых депо организма при приеме магнийсодержащих препаратов и препаратов, влияющих на обмен магния. Например, в работе [39] сравнивалась относительная биодоступность аминокислотно-

го хелата, цитрата и оксида магния при приеме 300 мг/сут. элементарного магния в течение 60 сут. в группе 46 здоровых добровольцев. По оценке 24-часовой экскреции Mg с мочой, органические формы Mg цитрата характеризовались существенно большим всасыванием ($p=0,033$), чем

MgO. При этом цитрат Mg приводил к наиболее высокой средней концентрации Mg сыворотки по сравнению с другими методами лечения как при однократном приеме ($p=0,026$), так и после 2-месячного курса ($p=0,006$). Курсовой прием цитрата магния также привел к достоверному по-

Таблица 5. Показатель магния в цельной крови, сыворотке, плазме и в клетках крови

Показатель: биосубстрат, группа обследованных, возраст (пол)	Содержание магния в крови (ммоль/л), в волосах (мкг/г)	Ссылка на источник литературы	Комментарий
Цельная кровь			
Здоровые, диспансеризация, старше 20 лет (мужчины, женщины)	1,25–1,90	[37]	Данные получены на небольшой выборке (n=100)
Сыворотка крови			
Здоровые добровольцы, старше 18 лет (мужчины, женщины)	0,66–1,07	[17]	Данные, полученные более 30 лет назад на небольших выборках пациентов (менее 50 чел.)
Здоровые добровольцы, старше 20 лет (мужчины, женщины)	0,7–1,05	В.В. Меньшиков, 1987	
Плазма крови			
Здоровые добровольцы, старше 18 лет (мужчины, женщины)	0,92±0,07	[3]	Результаты современных крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований
Беременные	0,81–1,15	[7]	Данные соответствуют результатам крупномасштабных исследований
Эритроциты			
Здоровые добровольцы, старше 18 лет (мужчины, женщины)	1,65–2,65	[17]	Данные соответствуют результатам крупномасштабных исследований
Беременные	1,7–2,65	[41]	Данные соответствуют результатам крупномасштабных исследований
Лимфоциты			
Здоровые добровольцы, старше 18 лет (мужчины, женщины)	0,29±0,004	[23]	Данные, полученные на небольших выборках пациентов
Волосы			
Девушки и женщины (старше 17 лет)	60–200	А. Халезов, Д. Цалев, 1983	Данные соответствуют результатам крупномасштабных исследований
Женщины (старше 18 лет)	25–500	[51]	
Беременные (18–45 лет)	60–200	А. Халезов, Д. Цалев, 1983	Данные, полученные на небольших выборках пациентов
II и III триместры беременности	50–200	[38]	
II и III триместры беременности: артериальная гипертензия, преэклампсия, судороги икроножных мышц, аритмия, гестационный диабет	<50	[38]	
Кормящие матери	50–200	[38]	
Кормящие матери при избыточной лактации	<50	[38]	
Мужчины, женщины, старше 60 лет	<50	[38]	

вышению уровня магния в слюне ($p=0,027$), а прием оксида магния не приводил к каким-либо различиям по сравнению с плацебо [39].

Таким образом, гиподиагностика дефицита магния повсеместно распространена. Игнорирование диагноза «недостаточность магния» (диагноз E61.2 по МКБ-10) – ярко выраженный пример гиподиагностики. Отметим, что в настоящее время гиподиагностика – основная ошибка врачей в странах Западной Европы и Северной Америки, в которых медицина перешла полностью на коммерческую основу. Проведенный в недавней работе [36] анализ претензий пациентов к западным врачам показал, что каждый второй пациент жалуется на гиподиагностику (т.е. на незамеченные врачами заболевания) – такие жалобы составляют от 26 до 63% от общего количества претензий. Наиболее распространенным результатом такого рода ошибок является смерть пациента: от 15 до 48%, а на втором месте – ошибки врачей при назначении лекарств [40]. К сожалению, уровень магния чаще всего определяют в ренимации и при ведении интенсивной терапии, когда буквально речь идет о жизни и смерти пациента.

Поэтому в современных условиях преимущественно гипомagneиевого питания и хронического стресса нельзя недооценивать важность достоверного установления диагноза «недостаточность магния» (E61.2). Этот диагноз, как правило, не является изолированным, а коморбиден таким состояниям и диагнозам, как стресс, избыточная масса тела, сахарный диабет, артериальная гипертензия, желудочковая тахикардия, пролапс митрального клапана, стенокардия, уролитиазис, желчнокаменная болезнь, судороги, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и др. При этих патологических состояниях определение уровней магния в различных биосубстратах предоставляет врачу информацию, важную для разработки стратегии успешного ведения пациента.

Даже если взять столь противоречивый и малоинформативный показатель дефицита магния, как уровень Mg^{2+} в сыворотке крови, то постулируемые такие интервалы нормы, как «0,65–1,05 ммоль/л» являются существенно заниженными, несмотря на то, что переносятся из одного пособия или справочника в другой на протяжении более 70 лет (табл. 5).

С учетом коморбидности диагноза «недостаточность магния» (E61.2) с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологией, ожирением, сахарным диабетом и др., результатов клинико-эпидемиологических исследований факторов риска этих заболеваний и данных фундаментальных исследований, нижняя граница концентрации магния в плазме крови не может быть ниже 0,80 ммоль/л (для лиц 18 лет и старше). По эпидемиологическим данным, достоверное снижение риска «болезней цивилизации» наблюдается при уровне магния в плазме крови выше порогового значения в 0,82–0,83 ммоль/л. Поэтому широко известное значение 0,70 ммоль/л, давно уже используемое в качестве нижней границы интервала нормы магния в плазме крови, совершенно необоснованно и неприемлемо для своевременной диагностики дефицита магния. В то же время в соответствии с результатами проведенных крупномасштабных исследований, известный интервал нормы содержания магния в эритроцитах (1,65–2,65 ммоль/л) является вполне приемлемым для своевременной диагностики дефицита магния. ■

Список литературы

1. Андрусишина И.Н. Определение форм кальция и магния в сыворотке крови и слюне методом ААС и их диагностическое значение в клинике. Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009; 2: 107–113.
2. Воцул В.И. Мочекаменная болезнь: Этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика: Монография. – Минск, 2006. – 268.
3. Громова О.А., Калачева А.Г., Сатарина Т.Е., Гришина Т.Р., Микадзе Ю.В., Торшин И.Ю. Влияние препарата Магне В6 на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психоэмоциональных нагрузках. Трудный пациент. – 2008; 2: 2–8.
4. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. Акуш. гинекол. и репрод. – 2013; 3: 35–50.
5. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевое статуса в регионах России. Фарматека. – 2013; 6: 259: 116–129.
6. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24.
7. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. Акуш. гинекол. и репрод. – 2013; 2: 6–14.
8. Девятков И.А., Машканцева М.Ю., Ермишина Е.Ю. Влияние качества питьевой воды на содержание кальция и магния в слюне. Международная научная конференция «Студенческий научный форум», 5-я. – Екатеринбург, 2013.
9. Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Маркарова Г.В. Учебное пособие: Основы биохимии тканей и органов полости рта. – Ставрополь, 2012.
10. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Сониная Н.П., Перетятко Л.П., Торшин И.Ю., Кузнецов Р.А., Громова О.А. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии соединительной ткани. Гинекология. – 2013; 15: 92–98.

11. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Новые представления о функции слюнных желез в организме. – Нижний Новгород, 1994. – 96.
12. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. Дисплазия соединительной ткани: Основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач. – 2008; 2: 22–28.
13. Постникова Л.Б., Алексеева О.П. Способ диагностики дефицита магния при внутренней патологии. Патент РФ №2263316 2003.
14. Семенов В.А., Прозорова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А. Анализ взаимосвязей между эпилепсией, электролитным балансом и коморбидными заболеваниями у пациентов Кемерово и Кемеровской области методами интеллектуального анализа данных. Журн. неврол. и психиатр. – 2014; 7.
15. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. Акуш. и гин. – 2014; 6: 33–39.
16. Святлов И.С. Магний в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и ее осложнений: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1999. – 48.
17. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Пер. с англ. Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабинформ, 2001. – С. 313–315.
18. Эргашев Ю. Гигиеническая оценка влияния зубных протезов на состояние полости рта: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Иркутск, 2002. – 24.
19. Alberts B. Molecular. Biology of the Cell (3rd ed). – New York: Garland Publ, 1994. – 615.
20. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging, Magnes Res. – 2009; 22: 4: 235–246.
21. Brik R., Livnat G., Pollack S., Catz R., Nagler R. Salivary gland involvement and oxidative stress in juvenile idiopathic arthritis: novel observation in oligoarticular-type patients. J. Rheumatol. – 2006; 33: 12: 2532–2537.
22. Chubanov V., Waldeger S. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. Proc Natl Acad Sci USA. – 2004; 101: 9: 2894–2899.
23. Delva P., Pastori C. Intralymphocyte free magnesium in patients with primary aldosteronism: aldosterone and lymphocyte magnesium homeostasis. Hypertension. – 2000; 35: 1: Pt 1: 113–117.
24. Delva P., Degan M., Trettene M., Lechi A. Insulin and glucose mediate opposite intracellular ionized magnesium variations in human lymphocytes. J. Endocrinol. – 2006; 190: 3: 711–718.
25. Delva P., Pastori C., Degan M., Montesi G., Lechi A. Intralymphocyte free magnesium and plasma triglycerides. Life Sci. – 1998; 62: 24: 2231–2240.
26. Djurhuus M.S., Gram J., Petersen P.H., Klitgaard N.A., Bollerslev J., Beck-Nielsen H. Biological variation of serum and urinary magnesium in apparently healthy males. Scand J. Clin Lab Invest. – 1995; 55: 6: 549–558.
27. Gradinaru I., Ghiciuc C.M., Popescu E. Blood plasma and saliva levels of magnesium and other bivalent cations in patients with parotid gland tumors. Magnes Res. – 2007; 20: 4: 254–258.
28. Gurlek A., Bayraktar M., Ozaltin N. Intracellular magnesium depletion relates to increased urinary magnesium loss in type I diabetes. Horm Metabol Res. – 1998; 30: 2: 99–102.
29. Joosten M.M., Gansevoort R.T. PREVEND Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. Hypertension. – 2013; 61: 6: 1161–1167.
30. Kim Y.S. Women with fibromyalgia have lower levels of calcium, magnesium, iron and manganese in hair mineral analysis. J. Korean Med Sci. – 2011; 26: 10: 1253–1257.
31. Koziolec T. The influence of magnesium supplementation on magnesium and calcium concentrations in hair of children with magnesium shortage. Magnes Res. – 2001; 14: 1–2: 33.
32. Kolte A.P., Kolte R.A., Laddha R.K. Effect of smoking on salivary composition and periodontal status. J. Indian Soc Periodontol. – 2012; 16: 3: 350–353.
33. Lakshmi Priya M.D., Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. Biol Trace Elem Res. – 2011; 142: 2: 148–158.
34. Panhwar A.H., Kazi T.G., Afridi H.I. Evaluation of calcium and magnesium in scalp hair samples of population consuming different drinking water: risk of kidney stone. Biol Trace Elem Res. – 2013; 156: 1–3: 67–73.
35. Rubenowitz E., Molin I., Axelsson G., Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. Epidemiology. – 2000; 11: 4: 416–421.
36. Schwartz B.F., Bruce J., Leslie S., Stoller M.L. Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. J. Endourol. – 2001; 15: 3: 233–235.
37. Torshin I.Y., Gromova O. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. – NY: Nova Science Publishers, 2009. – 196.
38. Unkiewicz-Winiarczyk A., Bagniuk A. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper concentration in the hair of tobacco smokers. Biol Trace Elem Res. – 2009; 128: 2: 152–160.
39. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. Magnes Res. – 2003; 16: 3: 183–191.
40. Wallace E., Lowry J., Smith S.M., Fahey T. The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review. BMJ Open. – 2013; 3: 7.
41. www.invitro.ru. обращение на сайте 20 июня 2014.

Впервые опубликовано в журнале «Российский вестник акушера-гинеколога», №5, 2014 г., стр. 101–110.

Предложена новая теория патогенеза болезни Альцгеймера

Модель патогенеза в контексте реципрокной модуляции между белком-предшественником амилоида и холестерином синаптических мембран.

Протеин-предшественник β -амилоида: ключевое звено патогенеза

Известно, что амилоидные бляшки, один из патогистологических признаков болезни Альцгеймера, в основном представлены β -амилоидными пептидами. В свою очередь, β -амилоидные пептиды являются продуктами протеолиза белка-предшественника β -амилоида – интегрального мембранного протеина с одним трансмембранным доменом. Учитывая патогенетическую взаимосвязь с развитием болезни Альцгеймера, ранее были детально изучены структурно-функциональные особенности белка-предшественника β -амилоида. Тем не менее оставались неясными нюансы распределения указанного протеина в различных компартментах субклеточных мембран, а также его непосредственные функции в нейронах.

В совместной работе ученых Института мозга Флоридского Атлантического университета (Brain Institute, Florida Atlantic University), США, и Медицинского центра Университета Вандербильта (Vanderbilt University Medical Center), США, осуществлен поиск вероятных объяснений фундаментального вопроса о патогенезе болезни Альцгеймера: «Является ли белок-предшественник β -амилоида триггером развития болезни Альцгеймера или же просто сопутствующим фактором?». Результаты исследования опубликованы в издании «Neurobiology of Disease» 15 марта 2019 г.

Взаимодействие белка-предшественника β -амилоида и холестерина мембран

Ранее были получены доказательства того, что мутации, выяв-

ляемые в белке-предшественнике β -амилоида, ассоциированы с редкими случаями семейной болезни Альцгеймера. Однако, несмотря на достаточный объем информации о механизмах трансформации этого протеина в амилоидные бляшки, его нативная роль в функционировании нервных клеток оставалась неопределенной. Наряду с этим было известно, что в случае более распространенной спорадической формы болезни Альцгеймера наиболее значимым генетическим фактором риска выступает протеин, участвующий в транспорте холестерина, в отличие от белка-предшественника β -амилоида. Более того, различные клинические исследования по изучению терапевтических возможностей при болезни Альцгеймера на основе минимизации образования амилоидных бляшек оказались безуспешными.

В ходе нового исследования ученые генетически трансформировали последовательность взаимодействий между мембранным холестерином и белком-предшественником β -амилоида. В результате подобной манипуляции установлено, что модуляция взаимодействия указанных факторов не только изменяет особенности транспорта белка-предшественника β -амилоида, но также нарушает распределение холестерина на поверхности нейронов. Так, в нейронных сетях с измененным распределением холестерина наблюдались признаки отека синаптических терминалей, фрагментация аксонов и другие ранние признаки нейродегенерации.

Одними из наиболее показательных результатов исследования стали данные о возрастании синаптического поверхностного

уровня белка-предшественника β -амилоида за счет снижения уровня холестерина в мембране – феномена, предполагающего связывание холестерина β -амилоидным белком-предшественником. При этом показано, что мутации сайтов связывания не только снижали уровень поверхностной фракции белка-предшественника β -амилоида и содержание холестерина в мембране с преобладанием негативных фракций, но также повышали синаптическую уязвимость к умеренному дисбалансу уровня мембранного холестерина. В целом полученные результаты продемонстрировали взаимную модуляцию уровней белка-предшественника β -амилоида и холестерина в мембранах синаптических терминалей.

Новое понимание роли белка-предшественника β -амилоида

Таким образом, предложено объяснение специфической взаимосвязи между белком-предшественником β -амилоида и холестерином синаптических клеточных мембран, которые являются непосредственными точками контакта между нейронами и биологической основой когнитивных функций. На этом основании исследователи пришли к выводу, что белок-предшественник β -амилоида может выступать одним из многих факторов, частично способствующих дефициту холестерина нейронных мембран. Учитывая значимую роль холестерина во множестве аспектов нейронного функционирования, исследователи предложили новую теорию о роли белка-предшественника β -амилоида в патогенезе болезни Альцгеймера. ■

*Н.А. Савельева-Кулик
Редакция «Украинского
медицинского журнала».
Ссылка www.umj.com.ua*

Список литературы

1. DelBove C.E., Strothman C.E., Lazarenko R.M. et al. (2019) Reciprocal modulation between amyloid precursor protein and synaptic membrane cholesterol revealed by live cell imaging. *Neurobiol. Dis.*; 127: 449–461. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.03.009.

Показатели артериального давления и качество сна у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга и артериальной гипертензией на фоне лечения препаратом Пантокальцин (гопантенная кислота). Результаты неинтервенционной наблюдательной программы ПЛАТОН



П.Р. Камчатнов¹ – д.м.н., профессор,
Ю.Э. Азимова² – к.м.н., врач-невролог, цефалголог,
О.Д. Остроумова³ – д.м.н., профессор

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ООО «Университетская клиника головной боли», г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности применения препарата Пантокальцин (гопантенная кислота) у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне эссенциальной артериальной гипертензии I–II степени.

Материал и методы. В ходе открытого несравнительного неинтервенционного исследования наблюдались 862 пациента в возрасте от 65 до 75 лет (в среднем $69,07 \pm 2,97$ года; 608 – 70,5% женщин), принимавшие Пантокальцин по 1500 мг/сут. в течение 3 мес. Контролировались и оценивались показатели качества сна (Лидский опросник), уровень артериального давления (АД), а также проводилось нейропсихологическое обследование состояния когнитивных функций, которое включало тестирование с использованием шкал и тестов (Краткая шкала оценки психического статуса, батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов) и определялась субъективная оценка эффективности терапии (по Шкале общего клинического впечатления и улучшения состояния).

Результаты и обсуждение. Выявлено нарушение качества сна у пациентов с неадекватным контролем АД. Курсовое назначение Пантокальцина в дозе 1500 мг/сут. способствовало повышению качества ночного сна и улучшению когнитивных функций. У пациентов с исходно повышенным АД при соблюдении рекомендаций основной антигипертензивной терапии и приеме Пантокальцина по 1500 мг/сут. показатели систолического и диастолического АД снижались до целевых значений.

Заключение. Применение Пантокальцина у пациентов с хронической ишемией головного мозга и артериальной гипертензией повышает качество контроля АД, положительно сказывается на состоянии когнитивных функций, является эффективным и безопасным.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая ишемия головного мозга, Пантокальцин, лечение.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных причин развития когнитивных нарушений [1]. АГ способствует прогрессирующему поражению артерий мелкого калибра, вследствие чего развивается диффузная или многоочаговая ишемия головного мозга, проявляющаяся признаками

церебральной дисфункции, в первую очередь когнитивными нарушениями. Для определения этого состояния в настоящее время широко используется термин «хроническая ишемия мозга» (ХИМ). Современные подходы к терапии пациентов с ХИМ включают в себя устранение факторов сердеч-

но-сосудистого риска, назначение антитромбоцитарных препаратов, контроль уровня артериального давления (АД), гликемии, липидного обмена, симптоматическую терапию.

Механизмы развития АГ многообразны, на разных стадиях развития заболевания они могут играть

разную роль в поддержании высокого уровня АД. В настоящее время интенсивно изучается связь АГ и нарушений сна. Установлено, что синдром обструктивного апноэ сна вызывает преходящую гипоксию и церебральную гипоперфузию, которые приводят к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, дисфункции эндотелия и увеличению АД [2]. Преходящая гипоксия, в свою очередь, вызывает нарушения циркадного ритма, что усугубляет диссомнию, наличие которой увеличивает риск развития и прогрессирования АГ. Результаты эпидемиологических исследований показали, что продолжительность ночного сна менее 6 ч. достоверно увеличивает риск развития АГ [3].

В норме во время сна АД снижается на 10–20%, затем повышается перед пробуждением, достигая пика сразу после пробуждения. Регуляция циркадного ритма АД осуществляется супрахиазмальным ядром и далее – через симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [4]. Имеются основания полагать, что инсомния является следствием дисфункции нейрональных систем регуляции циркадного ритма, в частности активации путей, обеспечивающих фазу сна с быстрыми движениями глазных яблок [5]. Эти структуры могут повреждаться при ХИМ, обусловленной АГ, за счет поражения проводящих путей, проходящих в белом веществе больших полушарий.

Коррекция нарушений сна рассматривается в качестве одного из компонентов стратегии комплексного лечения пациентов с АГ. Так, результаты двойного слепого рандомизированного исследования показали, что даже только соблюдение рекомендаций по гигиене сна приводит к снижению исходно повышенного АД [6]. Восстановление циркадных ритмов при назначении естественного гипнотика мелатонина также приводит к снижению АД [7]. Нарушения сна являются ограничивающим фактором, который существенно лимитирует вы-

бор ноотропных средств в составе комплексной терапии пациентов с ХИМ. Некоторые нейрометаболические препараты, оказывающие ноотропный эффект, обладают активирующим действием, вследствие чего они способны усугублять нарушения сна [8]. С другой стороны, применение целого ряда антидепрессантов, противотревожных и снотворных препаратов у пожилых пациентов с ХИМ ассоциировано с многочисленными нежелательными побочными эффектами. Наиболее частыми среди них являются угнетение двигательной и психической активности, ухудшение когнитивных функций, координаторные нарушения, экстрапирамидные расстройства [9]. В связи с этим требуется аккуратность в подборе лекарственных препаратов для лечения пациентов с ХИМ, осуществление их выбора с учетом возможных лекарственных взаимодействий. Значительный интерес представляет возможность применения препарата Пантокальцин у пациентов с ХИМ и АГ. Ранее препарат хорошо зарекомендовал себя у пациентов с разными нейродегенеративными заболеваниями, продемонстрировав наряду с достаточной эффективностью хороший профиль переносимости [10]. Препарат оказывает умеренное противотревожное действие, не оказывая угнетения на двигательные функции и эмоциональное состояние.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности применения Пантокальцина (гопантенная кислота) у пожилых пациентов с ХИМ на фоне эссенциальной АГ I–II степени.

Материал и методы

Открытое несравнительное неинтервенционное наблюдательное исследование (ПЛАТОН) проводилось в условиях первичного амбулаторного звена оказания медицинской помощи. Проанализированы результаты лечения 956 пациентов, принимавших Пантокальцин в дозе 1500 мг в течение 3 мес. в полном соответствии с инструкцией

по применению препарата и зарегистрированными показаниями. Результаты наблюдения за 862 пациентами в возрасте от 65 до 75 лет (в среднем $69,07 \pm 2,97$ года; 608 женщин – 70,5% и 254 мужчины) были проанализированы в отношении эффективности и безопасности; результаты лечения остальных 94 пациентов были подвергнуты только анализу безопасности.

Критерии включения:

- женщины и мужчины в возрасте от 65 до 75 лет;
- установленный диагноз ХИМ;
- установленный диагноз эссенциальной АГ I–II степени, по поводу которой пациент получает медикаментозную терапию;
- желание и способность пациента принять участие в программе и выполнять предписания врача.

Критерии исключения:

- возраст моложе 65 и старше 75 лет;
- симптоматическая АГ;
- перенесенный инсульт со стойким остаточным неврологическим дефицитом;
- декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (сердечная недостаточность, печеночная и/или почечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, активный туберкулез, инсулинозависимый сахарный диабет);
- любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз его жизни (активный неопластический процесс, иммунодефицитарное состояние).

Исследование включало три визита, во время визита 1 (день 0) проводился скрининг исходного клинического статуса (сбор анамнеза, общий и неврологический осмотр, оценка соответствия критериям включения), измерение АД, оценка качества ночного сна по Лидскому самоопроснику для оценки качества сна (Leeds Sleep Questionnaire – LSEQ), собирались данные о проводимой

антигипертензивной терапии и приеме средств для улучшения качества сна (табл. 1). Во время визита 2 (6–7-я неделя) и визита 3 (12-я неделя) в динамике проводилось измерение АД, анализировалось качество ночного сна (по LSEQ), а также фиксировались данные об изменении антигипертензивной терапии и приеме средств для улучшения качества сна, кроме этого, оценивались нежелательные явления.

АД измерялось с помощью тонометра в соответствии со стандартом повседневной клинической практики. Качество ночного сна и последующее состояние после пробуждения оценивались путем заполнения пациентом (до начала лечения, визит 1) в процессе терапии при каждом визите (визиты 2 и 3, 1 раз в 6/7 нед.) стандартизированного опросника LSEQ (A. Parrott, I. Hindmarch, 1978) [11]. Опросник LSEQ является широко используемым инструментом для самостоятельной оценки сна. Он представляет собой набор визуальных аналоговых шкал (ВАШ), оценивающих (в данной программе за последние 7 дней, включая день оценки) несколько параметров/показателей:

- легкость/трудность и скорость засыпания, выраженность сонливости;
- качество сна: беспокойство и пробуждения/бессонница в течение сна;

- качество пробуждения: легкость/трудность и скорость пробуждения;
- ощущение после пробуждения: усталость/бодрость и состояние на момент осмотра: усталость/бодрость;
- оценка нарушения равновесия и координации движений после пробуждения (более/менее ловкий, чем обычно).

Пациент ставит отметку на каждой из линий 100 мм шкал (ВАШ), что соответствует его ощущениям, таким образом определяется балл от 0 – хуже сон/состояние до 100 – лучше сон/состояние. Результаты оценки представлены в баллах [11].

Для дополнительной оценки влияния применения Пантокальцина на состояние когнитивных функций (до и после лечения) из общего числа пациентов была сформирована группа из 98 больных (52 мужчины и 46 женщин, средний возраст составил 68,7±5,8 года). Для объективизации имеющихся у пациентов жалоб и их полуколичественной оценки проводилось нейропсихологическое обследование, которое включало тестирование с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БЛД), теста рисования часов (ТРЧ). Также у этих пациентов изучалась субъективная оценка

эффективности терапии по Шкале общего клинического впечатления (ШОКВ) – улучшения состояния (Clinical Global Impression of Improvement) – ШОКВ/CGI-I.

Информация о проводимой антигипертензивной терапии и приеме препаратов для коррекции нарушений сна, а также сведения о нежелательных явлениях регистрировались при каждом визите пациента.

Результаты обработаны статистически с использованием программного пакета SPSS 17.0 и представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (m). Для оценки различий параметрических характеристик использовали t-критерий Стьюдента. За достоверные принимали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Среднее исходное значение систолического АД (САД) составило 142,81±13,71 мм рт.ст., диастолического (ДАД) – 87,12±13,38 мм рт.ст. Повышение САД на визите 1 было зафиксировано у 327 (37,94%) пациентов и составило в среднем 156,31±10,95 мм рт.ст. (от 142 до 210 мм рт.ст.). Повышение ДАД на визите 1 было зафиксировано у 176 (20,42%) пациентов, его уровень составил 100,56±5,55 мм рт.ст. (от 92 до 120 мм рт.ст.). Пациенты, включенные в исследование, полу-

Таблица 1. Процедуры исследования

Процедуры	Визиты		
	1 (неделя 0)	2 (неделя 6/7)	3 (неделя 12/13)
Скрининг клинического статуса пациента, оценка по критериям включения/невключения в исследование	x		
Подписание информированного согласия	x		
Терапия	x	x	x
Измерение АД	x	x	x
Заполнение пациентом опросника lSeQ	x	x	x
Оценка коррекции антигипертензивной терапии	x	x	x
Оценка коррекции фармакотерапии нарушений сна	x	x	x
В группе 98 пациентов: оценка нейропсихологических/ когнитивных функций (КШОПС, БЛД, ТРЧ) и субъективная оценка эффективности терапии (по ШОКВ/CGI-I)	x	x	x
Контроль нежелательных явлений	x	x	x

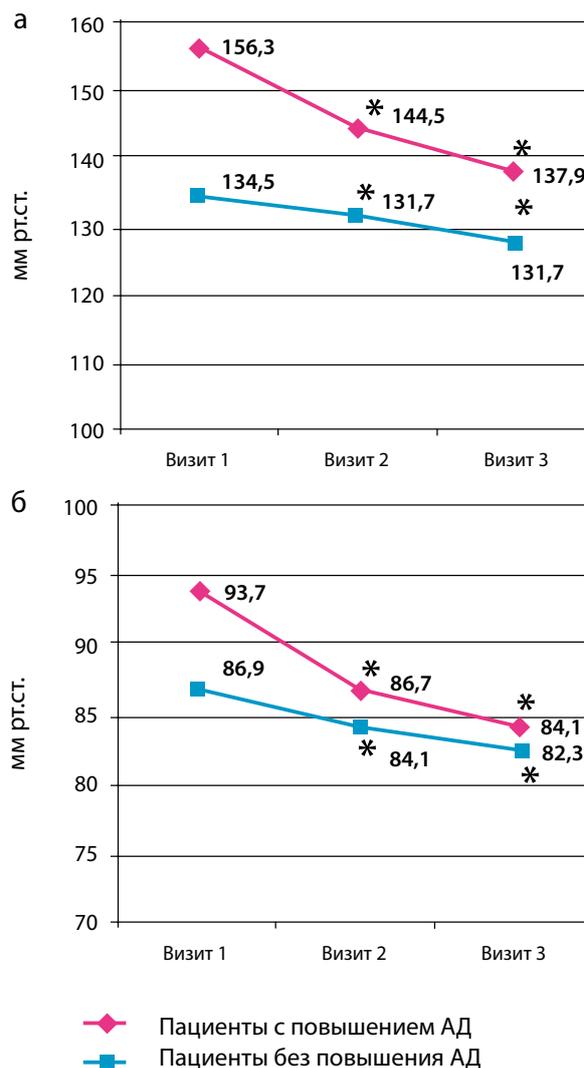
чали следующие группы антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, препараты других групп, проводилась коррекция антигипертензивной терапии, а также дополнительно назначались антиагреганты. Из рис. 1 видно, что произошло статистически значимое динамическое снижение САД и ДАД на визитах 2 и 3 по сравнению с визитом 1.

Во время визита 2 повышенное САД имелось у 176 (20,42%) пациентов, его уровень составил $152,48 \pm 7,78$ мм рт.ст. (от 142 до 190 мм рт.ст.), повышение ДАД имело место у 61 (7,08%) пациента, значения составили $98,26 \pm 4,02$ мм рт.ст. (от 92 до 120 мм рт.ст.). Во время визита 3 повышенное САД имелось у 106 (12,30%) пациентов, его уровень составил $149,92 \pm 5,40$ мм рт.ст. (от 142 до 170 мм рт.ст.), повышение ДАД отмечалось у 19 (1,04%) пациентов, значения составили $97,63 \pm 3,22$ мм рт.ст. (от 92 до 105 мм рт.ст.). Необходимо отметить, что снижение АД происходило прежде всего за счет нормализации давления у пациентов с его исходно высоким уровнем. Различия показателей САД и ДАД у пациентов с эффективным ($n=359$) и неэффективным ($n=503$) контролем АД представлены на рис. 1. Так, среди пациентов с исходно нормальным и исходно повышенным АД отмечалось достоверное по сравнению с предыдущим визитом ($p < 0,0001$) снижение САД, однако у пациен-

тов с исходно нормальным АД показатели оставались в нормальных пределах, тогда как у пациентов с исходной АГ уровень САД достигал нормальных значений. Такая же закономерность прослеживалась и при анализе динамики ДАД; в группах пациентов с исходно нормальным и исходно повышенным ДАД отмечалось его статистически значимое снижение по сравнению с предыдущим визитом ($p < 0,0001$). У пациентов с исходным нормальным уровнем АД оно оставалось в нормальных пределах. У пациентов с исходной АГ уровень ДАД достигал нормальных значений. Необходимо отметить, что во время визитов 2 и 3 после приема Пантокальцина ни у одного пациента не было зафиксировано пониженного АД.

Динамика показателей качества засыпания по опроснику LSEQ представлена на рис. 2 [11]. Было установлено, что прием Пантокальцина в дозе 1500 мг/сут. от визита к визиту способствовал статистически значимому улучшению качества засыпания: увеличился суммарный балл по шкалам качества засыпания ($p < 0,0001$) и в первую очередь прием препарата достоверно улучшал легкость и скорость засыпания ($p < 0,0001$), при этом выраженность сонливости перед засыпанием также достоверно увеличивалась ($p < 0,0001$). Таким образом, терапия Пантокальцином улучшала качество засыпания.

Установлено, что прием Пантокальцина приводил к статистически значимой положительной



* Здесь и далее на рис. 2: различия достоверны по сравнению с предыдущим визитом ($p < 0,0001$).

Рисунок 1. Динамика САД (а) и ДАД (б) у пациентов с исходно повышенным и нормальным уровнем АД на фоне гипотензивной терапии и Пантокальцина, визиты 1–3

динамике в виде как общего улучшения качества ночного сна, так и, в частности, уменьшения беспокойства и пробуждений/бессонницы в течение сна ($p < 0,0001$), при этом достоверный положительный эффект нарастал по мере продолжения лечения к визиту 3 (рис. 3). Таким образом, прием Пантокальцина улучшал качество ночного сна.

Прием Пантокальцина также улучшал качество пробуждения после ночного сна, о чем свидетельствовала динамика увеличения итоговых баллов по LSEQ от визита 1 к визитам 2 и 3 (различия между визитами носили достоверный характер, $p < 0,0001$) (рис. 4). Достоверно по сравнению

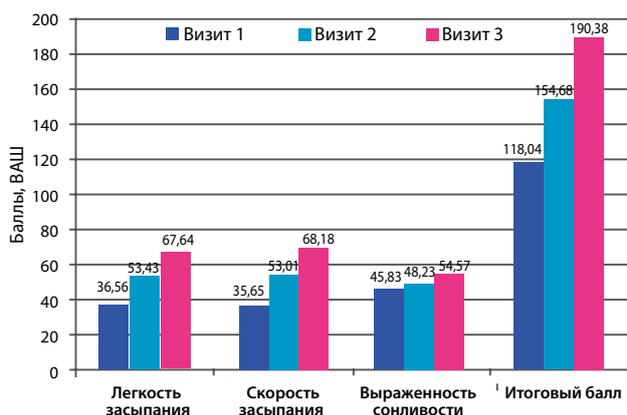


Рисунок 2. Динамика показателей качества засыпания на фоне приема Пантокальцина, визиты 1–3 (в баллах по опроснику LSEQ)

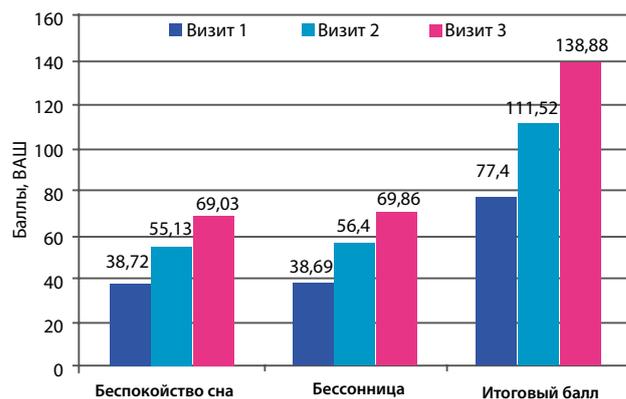


Рисунок 3. Динамика показателей качества ночного сна на фоне приема Пантокальцина, визиты 1–3 (в баллах по опроснику LSEQ)

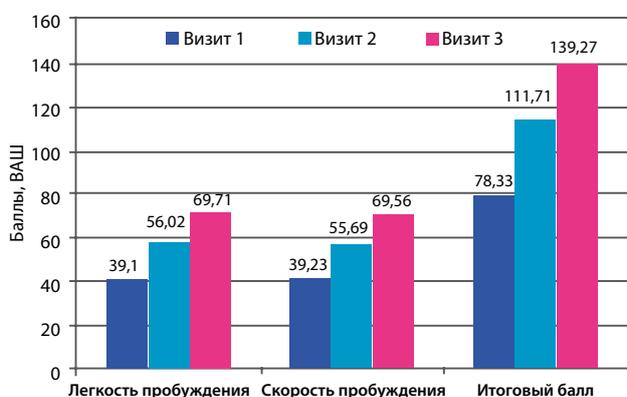


Рисунок 4. Динамика показателей качества пробуждения на фоне приема Пантокальцина, визиты 1–3 (в баллах по опроснику LSEQ)

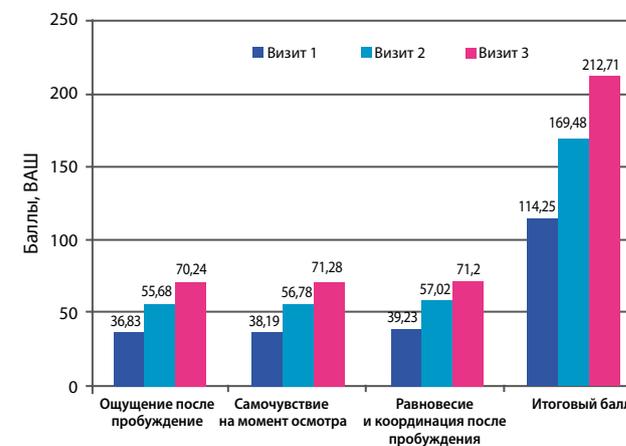


Рисунок 5. Динамика показателей состояния после пробуждения на фоне приема Пантокальцина, визиты 1–3 (в баллах по опроснику LSEQ)

с исходным уровнем улучшалась легкость и увеличивалась скорость пробуждения ($p < 0,0001$).

Как и другие показатели, характеризующие состояние ночного сна, самочувствие после утреннего пробуждения на фоне лечения улучшалось, о чем свидетельствовало статистически значимое увеличение общего балла по LSEQ ($p < 0,0001$). Так же, как и достоверное по сравнению с предыдущими визитами увеличение баллов при детализации имевшихся ощущений по шкале усталость/бодрость до максимального уровня к визиту 3 ($p < 0,0001$), ощущение бодрости при осмотре на визите 1 оценивалось пациентами на $38,19 \pm 19,15$ балла, а на визитах 2 и 3 соответственно в $55,78 \pm 16,10$ и $71,28 \pm 16,47$ балла ($p < 0,0001$) (рис. 5). Кроме этого, в исследова-

нии показано, что статистически значимо улучшилось ощущение равновесия и координации движений (параметр более/менее ловкий, чем обычно). Так, например, на визите 1 оно оценивалось пациентами на $39,23 \pm 17,96$ балла, на визитах 2 и 3 соответственно увеличилось до $57,02 \pm 16,38$ и $71,20 \pm 16,86$ балла ($p < 0,0001$).

Пациенты в 1-й группе, у которых, несмотря на гипотензивную терапию, отмечался исходно высокий уровень АД (во время визита 1), характеризовались худшими показателями качества ночного сна (табл. 2).

У пациентов в 1-й группе с исходно повышенным АД отмечалось снижение качества ночного сна, для них были характерны низкие качество пробуждения и само-

чувствие во время бодрствования. Это может быть связано с рядом причин: сопутствующими АГ тревожно-депрессивными нарушениями, наличием синдрома обструктивного апноэ сна, приемом антигипертензивных препаратов. Однако у пациентов с различной эффективностью контроля АД уже на визите 2 отсутствовали достоверные различия качества сна (табл. 3). Во время визита 3 у пациентов с исходно повышенным АД (в 1-й группе) отмечались лучшие показатели качества ночного сна по сравнению с пациентами с исходно нормальным АД, существенная роль в нормализации ночного сна, что необходимо учитывать в разработке схем терапии.

В subgroupе из 98 больных, у которых проводились дополни-

Таблица 2. Исходные показатели качества ночного сна в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии (в баллах по опроснику LSEQ)

Показатель	1-я группа Исходно высокое АД (n=326)	2-я группа Исходно нормальное АД (n=526)	р
1. Легкость засыпания	35,2±18,2	37,4±18,0	0,074
2. Скорость засыпания	34,2±17,4	36,6±18,0	0,057
3. Выраженность сонливости перед сном	46,1±21,2	45,6±20,0	0,7
Итого качество засыпания	115,5±44,6	119,6±43,8	0,18
1. Беспокойство во время сна	36,3±18,3	40,2±17,9	0,002
2. Бессонница	35,5±18,6	40,6±19,1	<0,0001
Итого качество ночного сна	71,8±35,6	80,8±35,5	<0,0001
1. Легкость пробуждения	35,9±17,3	41,0±18,3	<0,0001
2. Скорость пробуждения	36,1±17,	5 41,0±18,3	<0,0001
Итого качество пробуждения	71,9±33,8	81,2±35,3	<0,0001
1. Самочувствие после пробуждения	35,0±18,2	38,0±18,2	0,02
2. Самочувствие при осмотре	36,1±18,7	39,5±19,3	0,012
3. Равновесие и координация	37,5±17,8	40,3±18,0	0,023
Итого самочувствие после пробуждения	108,5±50,3	117,7±51,8	0,01

Таблица 3. Показатели качества ночного сна у пациентов на визитах 2 и 3 (в баллах по опроснику LSEQ)

Показатель	1-я группа Исходно высокое АД (n=326)	2-я группа Исходно нормальное АД (n=526)	р
Визит 2			
1. Легкость засыпания	52,0±16,2	52,7±15,9	0,5
2. Скорость засыпания	52,5±15,6	53,3±15,2	0,4
3. Выраженность сонливости перед сном	48,0±17,0	50,0±15,6	0,08
Итого качество засыпания	152,4±40,7	156,1±36,3	0,17
1. Беспокойство во время сна	54,5±15,3	55,5±15,2	0,35
2. Бессонница	55,6±16,7	56,9±15,7	0,28
Итого качество ночного сна	110,1±30,5	112,4±29,0	0,28
1. Легкость пробуждения	55,4±15,6	56,4±15,8	0,35
2. Скорость пробуждения	54,8±17,0	56,0±15,3	0,21
Итого качество пробуждения	110,2±31,0	112,6±30,5	0,26
1. Самочувствие после пробуждения	55,1±16,3	56,0±15,3	0,43
2. Самочувствие при осмотре	55,5±16,9	57,6±15,6	0,06
3. Равновесие и координация	57,4±16,7	56,8±16,1	0,6
Итого самочувствие после пробуждения	168,0±46,4	170,4±43,3	0,4
Визит 3			
1. Легкость засыпания	69,2±16,6	66,7±16,0	0,03
2. Скорость засыпания	69,6±17,5	67,3±16,6	0,06
3. Выраженность сонливости перед сном	53,9±25,6	55,0±24,2	0,5
Итого качество засыпания	192,7±45,0	189,0±44,8	0,3
1. Беспокойство во время сна	70,6±16,6	68,1±17,3	0,03
2. Бессонница	71,8±17,1	68,7±17,3	0,009
Итого качество ночного сна	142,4±32,6	136,7±33,1	0,01
1. Легкость пробуждения	71,0±18,6	69,0±16,8	0,09
2. Скорость пробуждения	70,1±18,6	69,2±17,1	0,5
Итого качество пробуждения	141,1±33,5	138,2±32,7	0,2
1. Самочувствие после пробуждения	71,1±17,6	68,7±16,2	0,3
2. Самочувствие при осмотре	72,4±16,7	70,6±16,3	0,1
3. Равновесие и координация	72,5±17,0	70,4±16,7	0,08
Итого самочувствие после пробуждения	216,0±48,1	210,7±46,7	0,07

тельное нейропсихологическое обследование и оценка состояния когнитивных функций до и после лечения, было установлено, что после окончания приема Пантокальцина пациенты отмечали улучшение состояния и когнитивного функционирования в виде повышения работоспособности, уменьшения жалоб на забывчивость, улучшения способности к запоминанию и удержанию информации. Отмечена достоверная положительная динамика значений в сравнении с исходным уровнем по показателям КШОПС, после проведенного курса лечения они увеличились с $25,4 \pm 2,6$ до $28,3 \pm 2,1$ балла ($p < 0,05$). Также позитивно изменился исходный уровень по ТРЧ ($7,8 \pm 0,6$) – он составил после окончания курса терапии $8,5 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$). Кроме этого по сравнению с исходным уровнем достоверно улучшились показатели по БЛД: значения составили $14,9 \pm 0,9$ балла – до начала терапии, после окончания курса терапии – $16,2 \pm 1,1$ балла ($p < 0,05$). Имела место зависимость между повышением приверженности проводимой терапии и улучшением выполнения тестов КШОПС ($r = 0,562$; $p < 0,05$) и БЛД ($r = 0,481$; $p < 0,05$). Ни у одного из наблюдавшихся больных не было отмечено ухудшения выполнения психометрических тестов. При субъективной оценке эффективности терапии по ШОКВ/CGI-I 64 (65,3%) пациента отметили значительное улучшение состояния, 19 (19,6%) – улучшение состояния, 15 (15,1%) – отсутствие изменений в своем состоянии. Никто из больных не отметил ухудшения самочувствия на фоне приема Пантокальцина.

Применение Пантокальцина характеризовалось хорошей пере-

носимостью, серьезных нежелательных явлений на фоне приема препарата зафиксировано не было, также не было зарегистрировано случаев лекарственного взаимодействия. При визите 2 лишь у 24 пациентов доза препарата была изменена: 4 (0,5%) пациента стали принимать 500 мг/сут., 6 (0,7%) – 750 мг/сут., 13 (1,5%) – 1000 мг/сут., 1 (0,1%) – перешел на 3000 мг/сут. После завершения исследования продолжили принимать Пантокальцин 486 (56,4%) пациентов, что свидетельствует о высокой приверженности терапии.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пожилых пациентов с ХИМ и недостаточно контролируемой АГ имеет место низкое качество сна, в основном за счет снижения параметров ночного сна, пробуждения и состояния после пробуждения.

Курсовое назначение Пантокальцина (гопантенной кислоты) по 1500 мг/сут. высокодостоверно ($p < 0,0001$) повышает качество ночного сна по таким показателям, как засыпание, ночной сон, пробуждение, состояние после пробуждения, а также ощущение равновесия и координации движений (по LSEQ).

У пациентов с нормальным уровнем АД при приеме Пантокальцина (1500 мг/сут.) показатели САД и ДАД оставались в пределах нормальных значений. У пациентов с исходно повышенным АД при соблюдении рекомендаций и коррекции основной антигипертензивной терапии на фоне приема Пантокальцина показатели систолического и диастолического АД снижаются до целевых значений. Не было зафиксировано случаев снижения АД ниже нормальных значений.

Нормализация АД сопровождалась повышением качества ночного сна.

На терапии Пантокальцином пациенты отмечали достоверное улучшение состояния и когнитивных функций в виде повышения работоспособности, уменьшения жалоб на забывчивость, улучшения способности к запоминанию и удержанию информации по КШОПС ($p < 0,05$), ТРЧ ($p < 0,05$) и БЛД ($p < 0,05$). Имела место зависимость между повышением приверженности проводимой терапии и улучшением выполнения тестов КШОПС ($p < 0,05$) и БЛД ($p < 0,05$). Примечательно, что ни у одного из наблюдавшихся больных не было отмечено ухудшения выполнения психометрических тестов.

При субъективной оценке эффективности (у 98 пациентов) по ШОКВ/CGI-I у 84,9% (83) пациентов отмечено значительное и хорошее улучшение состояния. Никто из больных не отметил ухудшения самочувствия.

У пожилых пациентов с АГ и ХИМ прием Пантокальцина на фоне антигипертензивной терапии является безопасным. Применение Пантокальцина в дозе 1500 мг/сут. сопровождалось хорошей переносимостью, серьезных нежелательных явлений не отмечалось, также не было зарегистрировано случаев лекарственного взаимодействия.

В связи со значимым клиническим эффектом и высокой безопасностью препарата Пантокальцин у пациентов наблюдалась высокая приверженность (компетентность) его совместной с гипотензивной терапии.

Таким образом, применение препарата Пантокальцин может быть рекомендовано в составе комбинированной терапии у пациентов с АГ и ХИМ. ■

Список литературы

1. Карпова Е.А., Карабанов В.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Пантокальцин в лечении и реабилитации пациентов с дегенеративными заболеваниями нервной системы. Нервные болезни. – 2016; 4: 28–34.

Пантокальцин®

Кальциевая соль гопантеновой 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

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА!

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Пантокальцин®



Представительство Акционерного общества «Валента Фармацевтика»
Республика Казахстан, 050009,
г. Алматы, пр.Абая, д.151, оф.1106

PK-JC-5№017590 от 30.10.2015
PK-JC-5№013293 от 12.06.2019



Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины

С.А. Живолупов¹ – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней,
 Ан.Б. Данилов² – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней,
 Е.Р. Баранцевич³ – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и мануальной медицины, главный невролог,
 И.Н. Самарцев¹ – д.м.н., старший преподаватель кафедры нервных болезней,
 О.В. Курушина⁴ – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ, главный внештатный специалист-невролог ЮФО,
 А.Е. Барулин⁴ – д.м.н., профессор, заведующий курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ,
 А.Л. Верткин⁵ – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи,
 О.Б. Дороница^{6,7} – к.м.н., доцент кафедры неврологии, руководитель,
 К.С. Дороница^{6,7} – аспирант, врач-невролог,
 Т.Л. Визило⁸ – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации,
 Г.Н. Бельская⁹ – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии,
 Л.А. Сергиенко⁹ – ассистент кафедры неврологии,
 Н.В. Заболотских¹⁰ – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии,
 Ю.М. Курганова¹¹ – к.м.н.

¹ ФГБ ВОУПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Северо-Западный федеральный округ РФ, г. Санкт-Петербург

⁴ Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва

⁶ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск

⁷ Городской неврологический центр «Сибнейромед», г. Новосибирск

⁸ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово

⁹ ФДПО ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

¹⁰ ФПК и ППС ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

¹¹ ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва

Боль в нижней части спины (БНЧС) является одной из наиболее частых разновидностей болезненных ощущений и причин обращения людей за медицинской помощью. Популяционные исследования по данной проблеме свидетельствуют о ее высокой медико-социальной значимости; в частности, по данным Borenstein D. (2003), БНЧС возникает эпизодически в течение жизни у 65–80 % населения в мире и ежегодно – у 25–40% [1].

В последние годы наблюдается увеличение частоты встречаемости болей данной локализации среди лиц молодого возраста в связи с актуализацией здорового образа жизни и стремительного развития фитнес-технологий (экспоненциальный рост БНЧС приходится на возраст 35–45 лет, но среди детей и подростков эпизодическая боль в пояснице встречается в 12–26% случаев) [2].

БНЧС, или ишиас, чаще возникает у трудоспособного населения. В связи с этим проблемы лечения боли в спине касаются также работодателей и других заинтересованных сторон.

Зачастую болевой синдром в нижней части спины появляется или усиливается именно во время или вскоре после выполнения физической нагрузки.

Боль в нижней части спины является распространенной причиной потери трудоспособности, что приводит не только к отсутствию на рабочем месте, но также снижает производительность труда у тех, кто продолжает работать. БНЧС представляет большие сложности для пациента и работодателя из-за непредсказуемости повторных эпизодов. Нетрудоспособность способствует ухудшению благосостояния пациен-

тов из-за потери дохода, усугубляет бедность. А в нашем обществе основными факторами (драйверами) социальных градиентов в здравоохранении являются работа (занятость) и социально-экономический статус. Потеря работы может способствовать изменению собственного восприятия, развитию психологического стресса и социальной изоляции, но успешное возвращение на работу, до стабилизации состояния, может отрицательно сказаться как на физическом, так и на психологическом здоровье. Однако для многих людей раннее возвращение на работу может быть эффективным сред-

ством улучшения физической формы, снижением риска хронической инвалидности из-за БНЧС и может способствовать уменьшению боли и улучшению других аспектов здоровья, качества жизни и благополучия [3].

Один из важнейших факторов, участвующих в формировании боли в спине и процессах хронизации, – поражение хрящевой ткани, вовлекающее как межпозвоночные диски, так и межпозвоночные суставы. Именно оно вызывает стойкие биомеханические нарушения, которые способствуют возобновлению болевого синдрома и провоцируют дальнейшее прогрессирование патологического процесса в структурах позвоночника.

Несмотря на обилие публикаций по различным аспектам заболеваний позвоночника и суставов, проявляющихся болью в нижней части спины, вопрос все еще требует дальнейшего изучения. Так, например, интерпретация БНЧС чрезвычайно разнообразна и зависит от специализации врача, оказывающего помощь пациенту с данной патологией.

Причины боли в нижней части спины можно подразделить на органические и неорганические. Органические факторы включают спондилогенные, нейрогенные, висцерогенные (пищеварительная, мочеполовая системы) и сосудистые факторы, в то время как неорганические факторы включают психиатрические и психосоциальные проблемы [4].

Нередко дифференциальная диагностика болевого синдрома проводится по «упрощенному сценарию»: специфическая/неспецифическая (специфическая боль в пояснице с неврологическими симптомами и неспецифическая боль в пояснице без неврологических симптомов) или ноцицептивная/нейропатическая боль, хотя более логично было бы придерживаться классического подхода в интерпретации симптомов и синдромов – «укладывать» их в рамки нозологического диагноза (например, дорсопатия).

Трудности дифференциальной диагностики БНЧС обусловлены

многообразием причин их возникновения: микротравматизация суставно-связочного аппарата позвоночника (70% случаев), дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника (10% случаев), остеопороз, спондилоартроз и грыжа межпозвоночного диска (по 4% случаев), спинальный стеноз (3% случаев), спондилолистез и спондилолиз (по 2% случаев), прочие (миофасциальный синдром, туберкулезный спондилит, остеомиелит и новообразования позвоночника, гормональные спондилопатии и др. – 1% случаев) [5]. В то же время Deyo и Weinstein [6] сообщали, что неспецифическая боль в нижней части спины, для которой нельзя поставить точный патологоанатомический диагноз, составляет 85% пациентов с изолированной болью в пояснице.

С учетом достигнутого к настоящему моменту прогресса в возможностях для визуализации, таких как МРТ и т.д., мы склонны думать, что полученные из обследования данные в изображениях прямо указывают на причину боли в нижней части спины, но это не всегда так. Как указали Уайт и Гордон [7], связь между симптомами и результатами визуализации является слабой. Таким образом, мы должны иметь в виду, что диагностическая визуализация является лишь вспомогательным средством для понимания симптомов и определения того, представляют ли результаты исследования на самом деле причину боли в нижней части спины или нет.

Несмотря на актуальность проблемы, на текущий момент исследования при патологии нижней части спины занимают лишь незначительную долю от общей массы всех проводимых исследований. Так, на настоящий момент (11.11.2019) в базе ClinicalTrials.gov зарегистрировано 380 исследований по боли в нижней части спины (lower back pain) со статусами активного текущего и планируемого набора пациентов. Если отфильтровать только активные на текущий момент, то получится и того меньше – 239, а, например, такая редкая (орфанная) нозология, как кистозный фиброз (муковисци-

доз), имеет активными на текущий момент не сильно меньше исследований – 202 [8].

Поэтому необходимо привлечь внимание к вопросу дальнейшего изучения хронической боли в нижней части спины и проводить современные сравнительные исследования эффективности препаратов в терапии пациентов этой группы. Это позволит расширить глубины понимания механизмов патологических процессов и связанных с ними принципов терапии остеоартроза суставов позвоночника. В отдаленной перспективе такие исследования видятся отправной точкой создания алгоритмов оказания помощи пациентам с болью в нижней части спины, расширения показаний к назначению препаратов и потенциально – улучшению результатов лечения пациентов.

В этой связи в период с III квартала 2018 г. по I квартал 2019 г. была проведена наблюдательная программа по сбору и анализу дополнительных данных об эффективности и безопасности препарата Алфлутоп для внутримышечного введения («К.О. Биотехнос С.А.», Румыния) при лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины в сравнении с терапией НПВП.

Материалы и методы

Целями и задачами настоящего наблюдения являлся сбор дополнительных данных по эффективности и безопасности препарата Алфлутоп у пациентов с хронической болью в нижней части спины с режимом назначения 1 мл в/м №20 + Мелоксикам в дозе 7,5 мг 20 дней в сравнении с Мелоксикамом в дозе 7,5 мг 20 дней.

Всего в наблюдение было включено 100 пациентов, соответствующих всем критериям включения и не имеющих каких-либо критериев невключения. Вся выборка пациентов была разделена на две группы в соотношении 1:1. Группа лечения пациенту назначалась случайным образом (с помощью рандомизации). Группа 1 включала 50 пациентов, получающих препарат Алфлутоп в/м по 1,0 мл №20 + Мелоксикам в таблетках в дозе 7,5 мг, а 50 пациентов в

группе 2 получали только Мелоксикам в дозе 7,5 мг. Курс терапии в обеих группах продолжался в течение 20 дней.

Критерии включения:

- 1) пациенты мужского или женского пола в возрасте от 30 до 60 лет;
- 2) наличие подтвержденного диагноза остеохондроз/спондилез с хронической болью в нижней части спины;
- 3) умеренный или выраженный болевой синдром ≥ 50 мм по ВАШ;
- 4) хроническое рецидивирующее или персистирующее течение с давностью текущего обострения не менее трех месяцев;
- 5) пациенты, соблюдающие указания врача;
- 6) наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- 2) выраженный болевой синдром более 90 мм по ВАШ;
- 3) длительность текущего обострения менее трех месяцев;
- 4) прием медленно действующих препаратов (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, пияскалин, диацереин) в течение последних трех месяцев;
- 5) хирургические вмешательства на позвоночнике, запланированные на время проведения исследования (например, операция на позвоночнике);
- 6) неконтролируемая артериальная гипертензия и/или ХСН IIa, IIb, III стадии (II–IV ФК по NYHA); кардиоваскулярные катастрофы (ОНМК, ИМ); декомпенсированный сахарный диабет 2 типа или сахарный диабет 1 типа; инсулинозависимый диабет; ИБС;
- 7) заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагические диатезы, гемофилия, тромбоцитопения и т.д.), или состояния с высоким риском развития кровотечения; терапия

антикоагулянтами, аспирином, клопидогрелем и др.;

- 8) тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические и неврологические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным проведение клинического исследования у больного);
- 9) язва желудка или двенадцатиперстной кишки, обострения в течение последних трех месяцев;
- 10) острые заболевания печени (например, гепатит) или тяжелый цирроз печени (класс C Child-Pugh);
- 11) психические заболевания, сведения о злоупотреблении наркотическими/лекарственными препаратами и/или алкоголизме;
- 12) наличие в анамнезе злокачественных образований, за исключением пациентов, у которых рецидив заболевания не наблюдался в течение последних 5 лет;
- 13) одновременное участие в клиническом исследовании других лекарственных средств;
- 14) плохое общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать регулярные визиты в исследовательский центр;
- 15) отказ от использования адекватных методов контрацепции в течение исследования;
- 16) лечение глюкокортикоидами в течение последних двух месяцев;
- 17) ВИЧ/СПИД, туберкулез;
- 18) отсутствие письменного согласия на участие пациента в исследовании.

Общая продолжительность исследования для пациента составила не более трех месяцев и включала в себя следующие визиты:

- визит 0 (скрининг);
- визит 1 (начало терапии, 0–3 дня от скрининга);
- визит 2 (промежуточный визит, сразу после завершения

курса лечения препаратом Алфлутоп);

- визит 3 (заключительный визит, через 3 месяца (± 7 дней) от начала курса лечения препаратом Алфлутоп).

Детальную информацию по визитам и процедурам лучше всего описывает схема в табл. 1.

Если говорить о результатах, то, как уже было сказано ранее, оценивались параметры эффективности и безопасности. Оценка параметров эффективности производилась по нескольким показателям:

1. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ.

Исходное среднее значение выраженности боли по ВАШ в обеих группах было сопоставимым и составило 68,4 балла в группе 1 и 67,86 баллов в группе 2. К 3-му визиту наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома в обеих группах, среднее значение по ВАШ в группе 1 составило 18,32 балла, в группе 2 – 25,54 балла. Таким образом, в группе пациентов, получавших Алфлутоп, наблюдалось более эффективное снижение показателя по сравнению с группой, получавшей мелоксикам, между визитами 1 и 2 (рис. 1).

2. Потребность пациентов в НПВП.

Потребность в НПВП оценивалась во время каждого визита и после окончания курса лечения при оценке эффективности (во время визита 3). В группе 1 у пациентов, получавших Алфлутоп, наблюдалась статистически значимая меньшая потребность в НПВП ($p < 0,01$).

3. Опросник DN4.

Этот диагностический инструмент используется для дифференцировки вида боли и оценки динамики выраженности нейропатического компонента болевого синдрома. Исходно набранные группы были сопоставимы по выраженности нейропатического компонента болевого синдрома. В группе 1 нейропатический компонент болевого синдрома был верифицирован у 23 пациентов, в группе 2 – у 21 пациента. При анализе выявлены статистически значимые различия по показателю уменьшения нейропатического ком-

Таблица 1. Общая схема наблюдательного исследования

Процедура	Визит			
	0	1	2	3
Подписание информированного согласия	X			
Физикальный осмотр, антропометрия	X	X		
Анамнез, сопутствующие заболевания	X			
R-грамма позвоночного столба (поясничного отдела)	X			
Контроль АД/ЧСС	X	X	X	X
Регистрация ЭКГ в 12 отведениях	X			X
Рандомизация в группу 1 или группу 2		X		
Опросник DN4 для диагностики нейропатической боли	X	X	X	X
Индекс активности боли в поясничном отделе (SBI)	X	X	X	X
Шкала самооценки состояния при боли в спине (с помощью ВАШ)	X	X	X	X
Опросник Роланда-Морриса «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности»	X	X	X	X
Общий анализ крови		X		X
Потребность в НПВП	X	X	X	X
Проверка наличия критериев включения/невключения	X	X		
Регистрация нежелательных явлений		X	X	X

понента болевого синдрома уже ко второму визиту среди пациентов, получавших Алфлутоп (рис. 2).

4. Индекс активности боли в поясничном отделе (SBI).

Индекс SBI использовался для характеристики болевой активности. Данный опросник оценивает активность боли по трем градациям: отсутствие, средний и выраженный уровень болевой активности; также учитывается локализация и характеристика боли: в ногах, онемение или покалывание в стопах или паховой области, слабость в ногах или стопах, а также боль в спине/ногах в положении сидя.

В результате наблюдалось статистически значимое снижение показателя индекса активности боли в поясничном отделе к 3-му визиту в обеих группах, но среди пациентов, принимавших Алфлутоп, наблюдалось более интенсивное снижение индекса уже ко 2-му визиту ($p < 0,01$) (рис. 3–6).

Интересна также взаимосвязь показателя уровня боли по ВАШ и индекса активности боли. Так, в группе пациентов с эффективным снижением ВАШ (более чем на 40 пунктов) статистически значимо преобладали индивиды с высокой активностью показателя «Боль в спи-

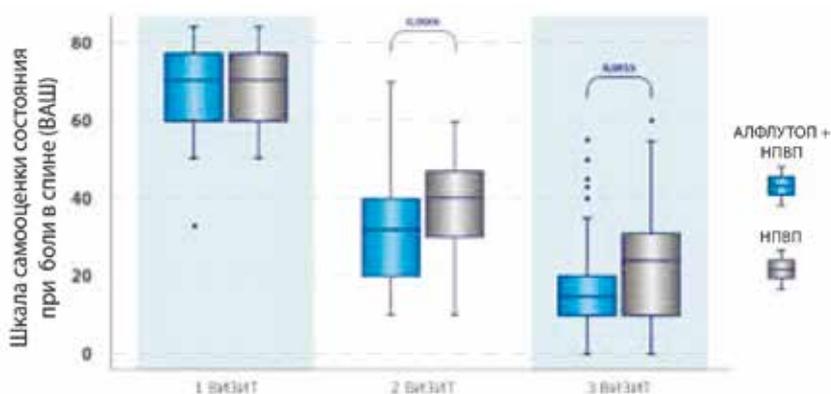


Рисунок 1. Диаграмма изменения значения показателя ВАШ по визитам (приведено значение p теста межгрупповых различий Манна-Уитни)

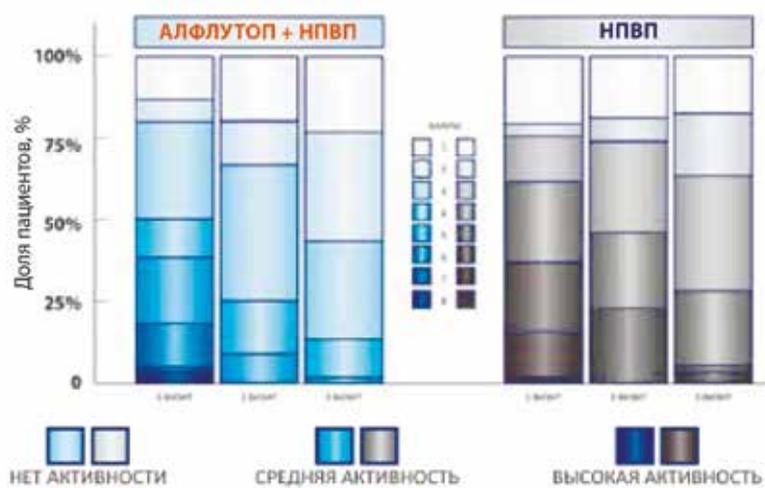


Рисунок 2. Диаграмма распределения пациентов по значениям показателя DN4 между визитами

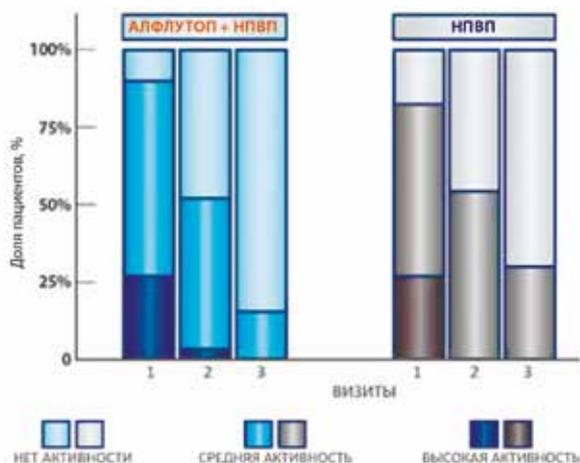


Рисунок 3. Диаграмма распределения групп пациентов (индекс активности боли в поясничном отделе (SBI), 1 – боль в ногах)

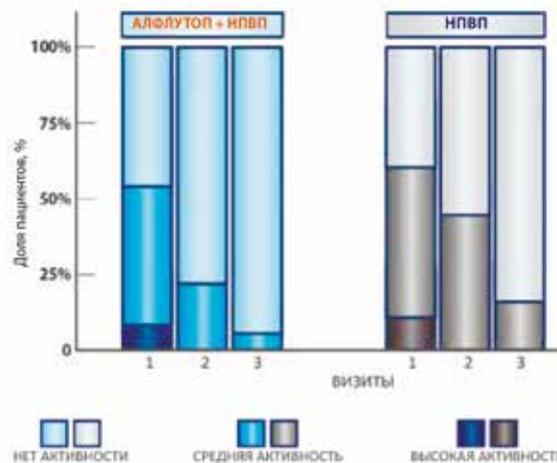


Рисунок 4. Диаграмма распределения групп пациентов (индекс активности боли в поясничном отделе (SBI), 2 – онемение или покалывание в стопах или паховой области)

не или в ногах в положении сидя» – 75,6% против 50% в группе с ΔВАШ ≤40 (ΔВАШ – изменение показателя ВАШ по разнице между визитами 1 и 3). Внимания заслуживают и значимые различия между группами по показателю «Онемение или покалывание в стопах или паховой области» (табл. 2).

5. Оценка качества жизни.

Оценка качества жизни производилась с использованием опросника Роланда-Морриса «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности». Этот опросник заполняется пациентом самостоятельно, без участия лечащего врача и включает различные вопросы, характеризующие боль в спине. Исходно средний балл по опроснику составил 8,43 в группе 1 и 7,86 в группе 2. Уже ко

2-му визиту в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение показателя до 4,07 и 4,67 баллов соответственно. К 3-му визиту положительная динамика оставалась стабильной, наблюдалось более интенсивное улучшение у пациентов в группе, получавшей Алфлутоп: средний балл составил 3,02 и 4,02 для групп 1 и 2 соответственно (рис. 7).

В начале данного наблюдательного проекта исследователями было инициировано проведение дополнительного пилотного наблюдения с выборкой в 40 пациентов. Дизайн, план визитов исследования были сходными. Однако его целью ставилось также изучение динамики уровней провоспалительных цитокинов TNF-α (табл. 3), транскрипционного фактора NF-κB (рис. 8) и высокочув-

ствительного С-реактивного белка (рис. 9) у пациентов с назначенной терапией препаратом Алфлутоп 1 мл × 20 в/м инъекций ежедневно. Данные показатели исследовали в образцах сыворотки крови. Образцы забирали на визите скрининга/рандомизации, и затем наблюдалось некоторое снижение фактора TNF-α и транскрипционного фактора NF-κB, также наблюдалась некоторая положительная динамика в виде снижения концентрации С-реактивного белка (высокочувствительного).

Говоря об анализе параметров безопасности, стоит отметить, что в ходе двух проведенных наблюдательных исследований не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с препаратом. Единственное зарегистрированное нежелатель-

Таблица 2. Сравнение групп пациентов с разной эффективностью снижения показателя ВАШ от 1-го к 3-му визиту по показателям индекса активности боли (SBI)

Показатель Индекса SBI	Характеристика показателя, активность	Группы пациентов по эффективности снижения параметра ВАШ		Тест Фишера (p)
		ΔВАШ >40	ΔВАШ ≤40	
Боль в ногах	Нет	2	5	0,66
	Средняя	24	29	
	Высокая	15	24	
Онемение или покалывание в стопах или паховой области	Нет	17	32	0,0398
	Средняя	18	25	
	Высокая	6	1	
Слабость в ногах или стопах	Нет	36	42	0,13
	Средняя	5	15	
	Высокая	0	1	
Боль в спине или в ногах в положении сидя	Нет	1	5	0,032
	Средняя	9	24	
	Высокая	31	29	

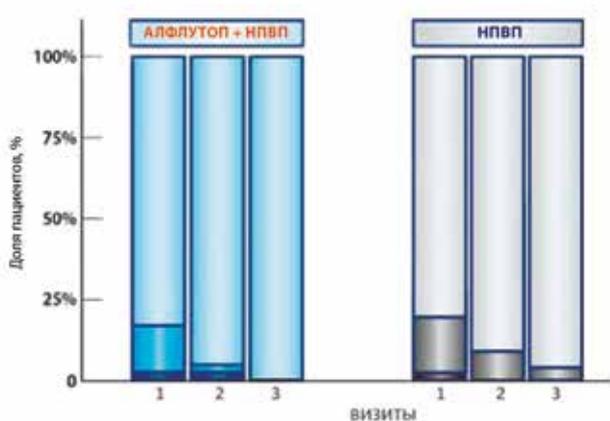


Рисунок 5. Диаграмма распределения групп пациентов (индекс активности боли в поясничном отделе (SBI), 3 – слабость в ногах или стопах)

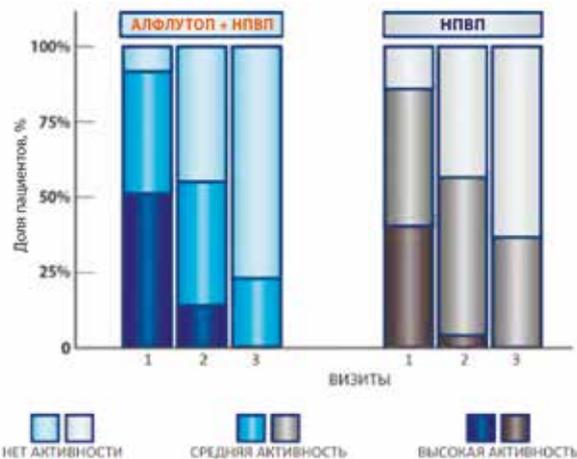


Рисунок 6. Диаграмма распределения групп пациентов (индекс активности боли в поясничном отделе (SBI), 4 – боль в спине или в ногах в положении сидя)

ное явление было в группе 1 – зуд в месте инъекции, около 15 минут, разрешилось самостоятельно. Не было случаев досрочного выбывания из исследования.

Важно отметить: как в самом начале исследования – на скрининге, так и на визите завершения исследования не было получено данных о статистически значимых различиях между группами по показателю «артериальное давление» (как систолическое, так и диастолическое). Были выявлены некоторые статистические значимые различия между группами по показателю ЧСС на 3-м визите (тест Стьюдента, критерий Манна-Уитни – $p < 0,05$).

Следует отметить, что в проведенные наблюдательные исследования включали пациентов с различными сопутствующими заболеваниями, которые отвечали критериям включения/невключения. Ввиду особенностей наблюдательного исследования (минимальная интервенция в процессы терапевтического воздействия) критерии включения/невключения сильно не ограничивали выборку больных, благодаря этому пациенты по набору сопутствующих заболеваний максимально приближались к популяции больных, наиболее часто встречающихся в рутинной клинической практике врача.

В ходе ранее проведенных исследований также не было зафиксировано каких-либо серьезных нежелательных реакций [9–11].

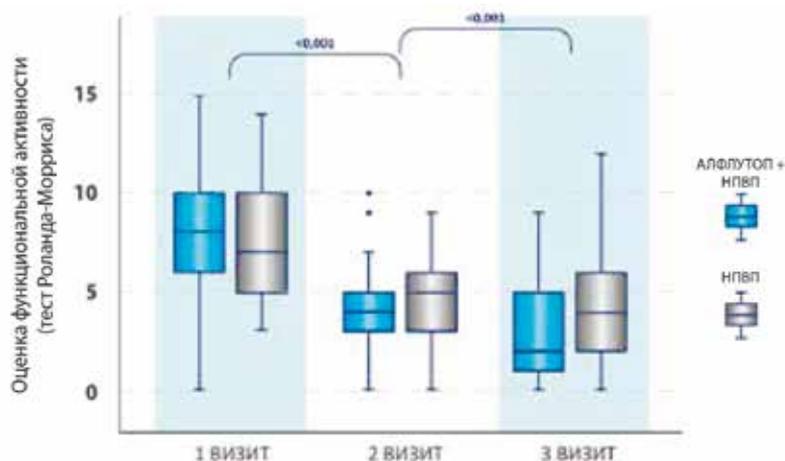


Рисунок 7. Диаграмма изменения значения оценки функциональной активности (тест Роланда-Морриса) по визитам (приведено значение p теста межгрупповых различий Манна-Уитни и асимптотического рангового теста Вилкоксона для парных данных)

Таблица 3. Динамика концентрации TNF- α

Визит	Концентрация TNF- α	
	<4,0 пг/мл	>4,0 пг/мл
1	16	23
3	22	17

Кроме того, за более чем 20-летнее применение Алфлутопа в РФ накоплены данные о положительных результатах лечения и благоприятном профиле безопасности препарата.

Результаты и обсуждение

Как видно из приведенных результатов, действие проводимой терапии препаратом Алфлутоп в группе 1 уже на третьей неделе (окончание курса) привело к зна-

чимому снижению уровня боли по опроснику ВАШ (максимальный зарегистрированный уровень – 40 мм, минимальный зарегистрированный уровень – 20 мм).

В тесте Роланда-Морриса было показано снижение показателя в группе 1 с 8,43 до 3,02 (по сравнению с группой НПВП: исходное значение 7,86 снизилось до 4,02) к 3-му визиту (через три месяца от начала лечения), что говорит о том, что после окончания терапии анальгетический

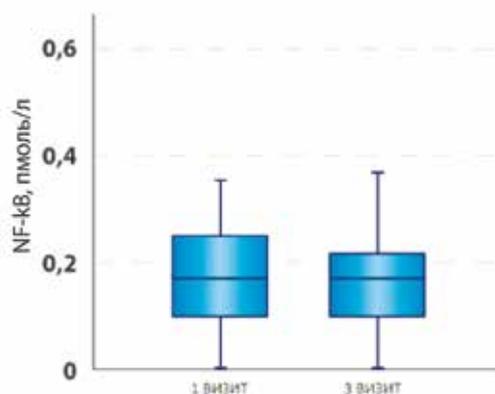


Рисунок 8. Динамика NF-kB

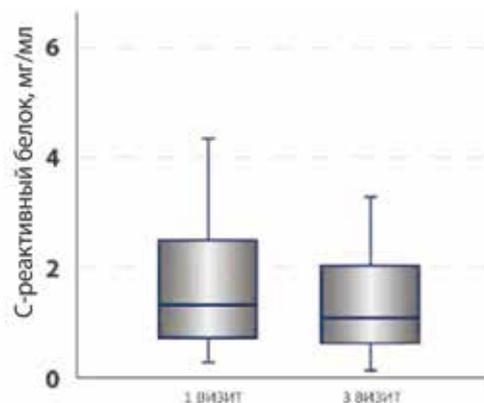


Рисунок 9. Динамика СРБвч

эффект не прекращается, а более того – нарастает.

Применение препарата Алфлутоп имеет значительные преимущества по сравнению с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, что реализуется за счет:

- 1) воздействия на патогенетические пути возникновения болевого синдрома благодаря действию на поврежденную соединительную ткань и замедление дегенеративных процессов в хряще;
- 2) более выраженного наступления обезболивающего эффекта в комбинации с НПВП по сравнению с монотерапией НПВП, а также уменьшения потребности в дальнейшем приеме анальгетиков после курса лечения;

- 3) возможности использования препарата Алфлутоп у пациентов различных возрастных групп – как у относительно здоровых молодого возраста, так и у пожилых и ослабленных больных за счет отсутствия значимых побочных эффектов и негативного влияния на желудочно-кишечный тракт, как у НПВП, что значительно расширяет возможности применения Алфлутопа.

Безопасность лечения препаратом Алфлутоп продемонстрирована более чем 20-летним опытом применения в РФ и странах СНГ. За это время было проведено большое количество различных исследований. В двух последних проведенных и описанных наблюдательных иссле-

дованиях не было зарегистрировано никаких серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных явлений, связанных с препаратом.

Выводы

Принимая во внимание все вышеприведенные эффекты, можно сказать, что применение препарата Алфлутоп – безопасный и эффективный метод терапии боли в нижней части спины. Кроме того, препарат можно рассматривать как стартовый хондропротектор при БНЧС.

Проведение последующих клинических и фундаментальных исследований позволит выявить новые механизмы действия препарата у пациентов с хронической болью и потенциально расширить показания к его применению. ■

Список литературы

1. Borenstein D. Low back pain and lumbar spinal stenosis. In: Hochberg M.C., Silman A., Smolen J., et al, eds. // Rheumatology. – 2003; 3: 583–613.
2. Данилов А.Б. Болевые синдромы. В кн.: Неврология. Национальное руководство. – М., 2009. – С. 423–41.
3. Low back pain and sciatica: management of non-specific low back pain and sciatica, National Clinical Guideline Centre. – 2016. – P. 743.
4. Wong D.A., Transfeldt E. Macnab's backache. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2007. – P. 19–25.
5. Живолупов С.А., Воробьева М.Н., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – №8. – С. 25–31.
6. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain // N. Engl J. Med. – 2001; 344: 363–70.
7. White A.A. III, Gordon S.L. Synopsis: workshop on idiopathic low-back pain // Spine. – 1982; 7: 141–9.
8. Поисковые запросы в базе ClinicalTrials.gov по диагнозам «lower back pain» и «polycystic fibrosis» выполнены 11.11.2019.
9. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №51 (5). – С. 532–538.
10. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №52 (2). – С. 174–177.
11. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №42 (4). – С. 80–84.

Впервые опубликовано в журнале «Manage Pain», стр. 3–10.



АЛФЛУТОП

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «04» июня 2019 года
№021693

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название
АЛФЛУТОП

**Международное
непатентованное название**
Нет

Лекарственная форма
Раствор для инъекций

Состав

1 мл раствора содержит:
активное вещество – биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,1 мл
вспомогательные вещества: фенол, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Костно-мышечная система. Препараты для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата прочие.
Код АТХ М09АХ

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Действие экстракта морских организмов является совокупным действием его активных компонентов, поэтому изучение фармакокинетических характеристик не представляется возможным.

Фармакодинамика

АЛФЛУТОП – препарат биологического происхождения, хондропротектор, активным компонентом которого является биоактивный концентрат мелкой морской рыбы. Концентрат содержит гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат; аминокислоты), полипептиды с молекулярной массой 50 000 дальтон, макро- и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь). Препарат регулирует обмен веществ в хрящевой ткани: оказывает хондропротекторное действие, основанное на угнетении активности гиалуронидазы и других ферментов, и нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. АЛФЛУТОП стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, тормозит биосинтез медиаторов воспаления, включая противовоспалительные цитокины. Выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект проявляются на 8–10 день лечения.

Показания к применению

- первичный и вторичный остеоартрит различной локализации (в т.ч. коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов)
- остеохондроз
- спондилез

Способ применения и дозы

Взрослым

При остеоартрозе и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно по 1 мл в день в течение 20 дней.

При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1–2 мл в каждый сустав с интервалом 3 дня под наблюдением врача. Всего на курс лечения составляет 5 инъекций в каждый сустав.

Курс лечения целесообразно повторить через 6 месяцев по консультации врача.

Побочные действия

Нежелательные явления представлены в соответствии с системами органов и частотой развития: часто – от 1% до 10%; нечасто – от 0,1% до 1%; редко – от 0,01% до 0,1%; очень редко – менее 0,01%.

Редко

- зудящий дерматит, покраснение кожи и ощущение жжения в месте введения препарата
- кратковременные миалгии
- повышение кровяного давления

В отдельных случаях

- при внутрисуставных инъекциях возможно преходящее усиление болевого синдрома

Очень редко

- возможно развитие анафилактических реакций

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Не выявлены.

Особые указания

Препарат должен применяться с осторожностью в случаях аутоиммунных заболеваний (ревматоидный полиартрит, анкилозирующий спондилит, эритематоз, склеродермия), под строгим медицинским наблюдением.

В случае индивидуальной непереносимости морепродуктов (морская рыба) возрастает риск развития аллергических реакций.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами
Не влияет.

Передозировка

Симптомы: у предрасположенных пациентов возможно возникновение аллергических реакций.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

По 1 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

По 2 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

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

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 15°C до 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

К.О. БИОТЕХНОС С.А., ул. Горунулуй №3–5, г. Отопень, 075100, Румыния.

Тел.: +40317102402

E-mail: office@biotehnos.com

Держатель регистрационного удостоверения

К.О. БИОТЕХНОС С.А., Румыния

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

Представительство фирмы
ООО «БИОТЕХНОС» в Республике

Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева 42,
павильон 15, 3-й этаж.

Тел.: +7 (727) 245-88-58

E-mail: pv_kazakhstan@biotehnos.ru



Витамины и минералы в профилактике и терапии деменции: миф или реальность?

Кокрейновский анализ эффективности витаминно-минеральных препаратов для профилактики и лечения пациентов с деменцией легкой степени.

Деменция – это синдром когнитивного и функционального снижения, который обычно прогрессирует и включает в себя нарушение более чем одной когнитивной функции, причем на ранних стадиях чаще всего затрагивает память. По мере прогрессирования синдрома люди с деменцией в конечном итоге становятся все более зависимыми от других.

Риск деменции повышается с возрастом; согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, только 2–10% случаев начинаются в возрасте до 65 лет. Согласно тому же отчету, в 2010 г. в мире насчитывалось 35,6 млн. человек с деменцией, и эта цифра будет удваиваться каждые 20 лет и достигнет 65,7 млн. в 2030 г.

Четырьмя наиболее распространенными подтипами являются: деменция при болезни Альцгеймера (на ее долю приходится от 60 до 70% всех случаев деменции); сосудистая деменция; деменция с тельцами Леви; и лобно-височная деменция.

Факторы риска

Немодифицируемые факторы риска включают возраст, генетические факторы, семейный анамнез, пол (женщины подвержены более высокому риску) и синдром Дауна. Подсчитано, что у людей в возрасте старше 65 лет риск развития болезни Альцгеймера (наиболее распространен-

ная причина деменции) удваивается каждые пять лет.

Модифицируемыми факторами являются курение, гиперхолестеринемия, инсульт, гипертония, отсутствие физической активности, сахарный диабет, ожирение и низкий уровень образования.

Как профилировать деменцию?

Исследования показали, что когнитивная стимуляция, физические упражнения, диета и управление сосудистыми факторами риска, такими как гипертония, сахарный диабет, ожирение, курение и отсутствие физической активности, могут играть важную роль в профилактике болезни Альцгеймера. Есть также некоторые доказательства в поддержку витаминных добавок в качестве профилактической стратегии.

Как витаминно-минеральные препараты могут влиять на деменцию?

Перспективность применения витаминов и минералов обусловлена их влиянием на патофизиологические процессы, лежащие в основе деменции:

Витамин А участвует в стабилизации фибрилл β -амилоида, обладает функцией восстановления памяти, и это может быть связано с его антихолинэстеразным, анти-

оксидантным и противовоспалительным действием.

Витамин D является предшественником гормонов, необходимых для метаболизма кальция и фосфора; коррелирует с нейрональной активностью.

Витамин E – антиоксидант, который обеспечивает защиту от повреждения свободными радикалами.

Витамин K участвует в синтезе сфинголипидов.

Витамины группы B, особенно **витамин B₁₂** и **фолиевая кислота**, участвуют в выработке энергии и метаболизме в центральной нервной системе, производстве нуклеиновых кислот, а также в синтезе миелина и метилировании гомоцистеина – аминокислоты, которая может вызвать разрыв цепи ДНК, окислительный стресс и апоптоз. **Витамин B₃** снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности. **Витамин B₆** участвует в биосинтезе гамма-аминомасляной кислоты, дофамина, норадреналина, серотонина.

Магний участвует в сотнях ферментативных реакций, участвует в производстве энергии, регулирует нервно-мышечную передачу.

В обзоре, проведенном учеными Великобритании и опубликованном 1 ноября 2018 г. в Кокрейновской базе данных систематических обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews), основное внимание уделяется 8 рандомизированным плацебо-контролируемым исследованиям, в которых изучается эффект ви-

таминов и минеральных добавок в аспекте профилактики деменции и/или замедления нарушения когнитивных функций.

При этом поиск был проведен в Комплексном реестре исследований деменции ALOIS, специализированном регистре Кокрейновской группы по деменции и когнитивным улучшениям (Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's – CDCIG).

Результаты

Витамины группы В

В пяти исследованиях с 879 участниками сравнивали эффект витаминов группы В (В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты) с плацебо. Не выявлено различий в эпизодической памяти, исполнительной функции, скорости обработки информации и качестве жизни между группой испытуемых, принимавших витамины группы В, и участниками, получавшими плацебо после терапии продолжительностью от 6 мес. до 2 лет.

Сообщалось, что из 133 участников, начавших лечение, частота атрофии головного мозга (после поправки на возраст) была на 29,6% ниже в группе активного лечения на протяжении 2 лет (p=0,001).

В том же исследовании установлено, что витамины группы В могут улучшать эпизодическую память среди участников с более высоким исходным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови. В данном контексте испытуемые, принимавшие витамин В, имели на 69% большую вероятность благоприятной тенденции, чем лица, получавшие плацебо (отношение шансов 1,69, p=0,001).

Витамин Е

В одном исследовании с 516 участниками сравнивали относительно высокую дозу витамина Е (2000 МЕ/сут.) с плацебо у людей, которые также принимали поливитамины, содержащие 15 МЕ витамина Е (суточная потребность в витамине Е составляет приблизительно 30 МЕ).

Вероятно, не было никакого влияния витамина Е на общую когнитивную функцию, эпизодическую память, скорость обработки информации, общее клиническое благополучие, функциональные показатели, нежелательные явления, смертность и вероятность прогрессирования от деменции легкой степени до болезни Альцгеймера в течение 3 лет (n=516; 1 исследование, доказательства среднего качества).

Витамины Е и С

В одном исследовании с 256 участниками сравнивали комбинацию витаминов С и Е с плацебо. Не выявлено влияния на память и мышление (низкое качество доказательств).

Выводы

Доказательства использования витаминов и минеральных добавок для лечения деменции легкой степени очень ограничены. Нет данных о благоприятном воздействии витаминов группы В на когнитивные функции в течение 6–24 мес. терапии. Данные одного исследования о сниженной частоте атрофии головного мозга у участников, принимающих витамин В, и о благотворном влиянии витамина В на эпизодическую память у лиц с более высокими уровнями гомоцистеина не являются убедительными. Три года лечения высокими дозами витамина Е, вероятно, не способствуют снижению риска прогрессирования деменции. ■

М.С. Марчук

*Редакция «Украинского
медицинского журнала».*

www.umj.com.ua

Список литературы

1. McCleery J., Abraham R.P., Denton D.A. et al. (2018) Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev., 11: CD011905.

Оценка когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга г. Алматы



¹ Е.С. Нургужаев, ² А.Ш. Избасарова,

² Б.С. Жиенбаева

¹ Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

² АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»

У пациентов наличие прогрессирующего многоочагового поражения головного мозга приводит к диффузным изменениям, связанным с дисфункцией синаптической передачи и дестабилизацией клеточных мембран на фоне дисциркуляции мозгового кровотока. Проявления неврологических нарушений в различной степени обусловлены хроническим процессом, что усугубляет наличие когнитивных функций в зависимости от продолжительности заболевания, возраста и наличия преморбидного фона.

По нашим данным, Мексидол® влияет на компенсаторные изменения лимбической системы с образованием новых связей, ранее не участвовавших в осуществлении нарушенных функций, и способствует улучшению когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Ключевые слова: ишемия мозга хроническая, когнитивные расстройства, дисциркуляция мозгового кровообращения, эффективность лечения, принцип выбора препарата, трехвекторное действие медикамента.

Актуальность. Ведущее место в этиологии и патогенезе ишемии мозга (хронической) занимает атеросклероз, артериальная гипертония или их сочетание, а также сахарный диабет. В свете современных представлений о цереброваскулярной патологии большое значение в лечении хронической ишемии мозга (ХИМ) и целесообразности применения отводится средствам, сочетающим в себе сосудорасширяющее, метаболическое, анксиолитическое действия [1, 2].

Приоритетным направлением патогенетической терапии является лечение, направленное на устранение факторов риска развития любой сосудистой патологии (гипотензивная, антитромботическая и гиполлипидемическая терапия, нормализация уровня глюкозы крови). Для прерывания, протекающего в головном мозге «ишеми-

ческого каскада», возникающего в ответ на развитие хронической гипоксии, необходимо назначение антиоксидантов, нейрометаболических и нейропротективных препаратов [3, 4].

В настоящее время отмечают значительные успехи в области создания новых лекарственных средств, участвующих в поддержании структурного и функционального гомеостаза на клеточном уровне и более быстрого поступления кислорода в головной мозг [5, 6].

Цель работы: оценить эффективность комплексного лечения с использованием Мексидола® у пациентов с хронической ишемией мозга с оценкой динамического наблюдения когнитивных расстройств.

Материал и методы:

Для достижения цели мы подобрали группы пациентов с ХИМ для выбора рационального метода лечения. Для изучения особеннос-

тей течения заболевания использовались следующие методы:

- 1) анализ данных анамнеза заболевания и жизни с использованием медицинской карты стационарного больного;
- 2) клинико-неврологическое обследование пациента;
- 3) осмотр нейрохирурга;
- 4) адаптированные шкалы для исследования когнитивных функций (краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE); **батарея лобной дисфункции (FRONTAL ASSESSMENT BATTERY (FAB)); тест рисования часов).**

После клинико-неврологического обследования с диагностической целью пациентам проводилось КТ, МРТ. За период 2019-2020 годы в неврологическом отделении

Таблица. Показатели клинико-неврологических симптомов на фоне комплексного лечения пациентов при ХИМ ($M \pm m\%$)

Клинические проявления	Основная группа (N=35)		Контрольная группа (N=33)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Снижение памяти и внимания	94,3±3,9	42,9±8,4**	90,9±5,0	69,7±8,0
Головная боль	74,3±7,4	51,4±8,4*	78,8±7,1	57,6±8,6*
Головокружение (несистемное)	97,1±2,8	54,3±8,4**	90,9±5,0	63,6±8,4*
Нарушение ночного сна	62,9±8,2	45,7±8,4	66,7±8,2	51,5±8,7
Страх, тревога, слабодушие	42,9±8,4	8,6±4,7**	39,4±8,5	27,3±7,8
Снижение трудоспособности	17,1±6,3*	28,6±7,6	27,3±7,8	33,3±8,2
Пирамидная недостаточность	20,9±6,8	11,4±5,4	24,2±7,5	18,2±6,7

* – различия достоверны $P < 0,05$ с показателем до лечения

** – различия достоверны $P < 0,001$ с показателем до лечения

клиники г. Алматы (Казахстан) проведено обследование и лечение 65 пациентов с хронической ишемией мозга в возрасте от 45 до 74 лет (средний возраст $60,5 \pm 2,8$ лет), в том числе 41 ($60,3 \pm 5,9\%$) мужчина и 27 ($39,7 \pm 5,9\%$) женщин.

Обследованным пациентам нами был установлен диагноз в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10) I 67 – Ишемия мозга (хроническая) на основании клинического неврологического обследования, лабораторных исследований, крови, данных КТ и МРТ головного мозга.

У пациентов выявленные неврологические проявления укладываются в симптомокомплекс, представленный субъективными жалобами, неврологическим дефицитом, т.е. в сочетании с микросимптомами очагового поражения головного мозга; доминирует астенический синдром и синдром вегетативной дистонии.

Данные клинической картины неврологических проявлений обследуемых пациентов были обработаны и систематизированы нами по преобладанию синдрома.

Для получения результатов мы разделили пациентов на 2 группы: контрольная и основная. Пациентам основной группы наряду с базисной терапией был назначен Мексидол® в дозе 500 мг в/венно капельно предварительно на 100,0 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия 1 раз в сутки. Длитель-

ность медикаментозной терапии составила 14 дней. Далее пациенты на амбулаторном уровне получали медикаментозную терапию в таблетированном виде по 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 месяцев. Пациенты контрольной группы были сопоставимы с основной группой по возрасту, полу, клинико-неврологическим проявлениям ХИМ и получали стандартную базисную терапию. Все пациенты обеих групп полностью завершили курс лечения. Аллергической реакции на медикамент у пациентов не было отмечено.

Из исследования исключались пациенты с грубой соматической патологией, нестабильной гемодинамикой, с выраженной деменцией, эпилепсией, повторными инсультами, тяжелыми речевыми нарушениями.

Имело место немедикаментозное лечение: щадящий массаж, индивидуальная лечебная гимнастика, занятия психолога, иглорефлексотерапия, физиотерапия.

Клиническая эффективность оценивалась в динамике лечения.

Результаты исследования и обсуждение

В клинике хронической ишемии мозга, как показали наши исследования, доминирует астенический синдром в сочетании с когнитивными проявлениями и вегетативной дистонией.

Оценка клинических симптомов при ХИМ показала что у паци-

ентов обеих групп кроме очаговых и общемозговых проявлений отмечалось снижение памяти и внимания, замедленность когнитивной деятельности, снижение умственной работоспособности, торпидность психических реакций.

У пациентов основной группы под влиянием комплексного лечения с использованием препарата Мексидол® отмечен более выраженный и достоверный регресс клинических симптомов в сравнении с контрольной группой (табл.).

Снижение памяти и внимания отмечено у большинства пациентов обеих групп ($94,3 \pm 3,9\%$ и $90,9 \pm 5,0\%$ соответственно). Под влиянием Мексидола® в основной группе отмечено достоверное ($P < 0,001$) уменьшение расстройств памяти с $94,3 \pm 3,9\%$ до $42,9 \pm 8,4\%$, тогда как в контрольной группе с $90,9 \pm 5,0\%$ до $69,7 \pm 8,0\%$, отмечалось незначительное уменьшение общемозговых проявлений.

Нейропсихологические исследования, проведенные по указанным ранее шкалам, позволили установить у всех пациентов с хронической ишемией мозга дисфункцию срединных неспецифических структур мозга, сопровождающихся невыраженным корковым нейропсихологическим синдромом.

Астенический синдром, проявляющийся эмоциональной неустойчивостью, изменениями когнитивных функций в виде

снижения продуктивности и замедления темпа выполнения сенсibilизированных проб, быстрой истощаемостью, трудностью концентрации внимания, снижением умственной работоспособности. Все это связано с модально неспецифическими нарушениями у пациентов с ХИМ, поэтому встречается редко (10,2±3,4%).

Дисфункция премоторных отделов коры больших полушарий мозга, включающая в себя двигательные и нейродинамические нарушения, была установлена в 16,2±3,2% наших наблюдений.

Таким образом, в основной группе пациентов с ХИМ среди когнитивных расстройств преобладают: снижение памяти, замедленность темпа мышления, снижение умственной работоспособности, трудности усвоения психомоторных программ, повышенная инертность. Исследование показало умеренно выраженные нарушения памяти, внимания, восприятия, ориентации, речи, чтения, письма по оценкам MMSE. Динамика общего когнитивного дефицита по шкале MMSE у иссле-

дуемых больных в период лечения была положительной. Статистически значимые изменения ($P < 0,05$) отмечены в основной группе при исследовании памяти (до лечения 2,93±0,45 балла, после лечения 4,28±0,49 балла) и внимания (от 3,69±0,58 до 5,34±0,67 баллов соответственно). В группе контроля данные показатели не претерпели статистической значимой динамики ($P > 0,05$).

Принцип выбора препарата Мексидол® обусловлен следующими факторами:

- мультимодальный механизм действия, позволяющий одновременно воздействовать на основные патогенетические звенья и предопределивший его выбор;
- высокая клиническая эффективность, доказанная в многочисленных клинических исследованиях, что позволяют эффективно его использовать у пациентов с различной патологией нервной системы;
- высокий профиль безопасности, отсутствие побочных и нежелательных явлений;

Проведенное исследование показало эффективное улучшение когнитивных проявлений у наблюдаемых пациентов основной группы в 86,6 %. Важное условие для полноценного раскрытия терапевтического потенциала препарата Мексидол® – применение его в оптимальных дозах, соблюдая последовательную терапию по схеме: 500 мг (10 мл) в/в капельно 1 раз в сутки (суточная доза 500 мг) в течение 2 недель, с последующим пероральным приемом таблеток препарата Мексидол® по 250 мг (по 2 таблетки) 3 раза в сутки (суточная доза 750 мг) продолжительностью 2 месяца у пациентов с ХИМ. Это подтверждает клиническую эффективность и безопасность применения препарата Мексидол® у пациентов с ХИМ.

Внедрение эффективных методов лечения с использованием мультимодального нейроцитопротектора Мексидол® с высоким профилем безопасности у пациентов с ХИМ позволит улучшить клиническую картину заболевания, а также повести вторичную профилактику последующих цереброваскулярных расстройств. ■

Список литературы

1. Федин А.И. Окислительный стресс и его коррекция при неврологических болезнях. Обзор литературы // Новости неврологии, № 2, 2015, стр. 5.
2. Сулина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта. Атмосфера «Нервные болезни» №3 2004, с. 4-7.
3. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, 119, № 9, с. 39-45.
4. Антипенко Е.А. Адаптационные эффекты мексидола при хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 3, 2012.
5. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения, Фарматека № 7, 2012
6. Дума С.Н. Возможности антиоксидатной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. Терапевтический архив, 12, 2013



МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

*улучшает метаболизм
и кровоснабжение
головного мозга*



- ▶ **УСИЛЕНИЕ КОМПЕНСАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ АЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА**
- ▶ **АКТИВИРУЕТ ЭНЕРГОСИНТЕЗИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ**
- ▶ **АНТИОКСИДАНТНОЕ, АНТИГИПОКСАНТНОЕ И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ**
- ▶ **ПОВЫШАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА К КИСЛОРОДЗАВИСИМЫМ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЯМ (ШОК, ГИПОКСИЯ И ИШЕМИЯ, НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ИНТОКСИКАЦИЯ АЛКОГОЛЕМ И АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ)**

- 🧠 **энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные) (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки)**
- 🧠 **синдром вегетативной дистонии (таблетки)**
- 🧠 **последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов (таблетки)**
- 🧠 **первичная открытоугольная глаукома различных стадий, в составе комплексной терапии (раствор для внутривенного и внутримышечного введения)**
- 🧠 **легкая черепно-мозговая травма (таблетки), черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки)**
- 🧠 **легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки)**
- 🧠 **тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки)**

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕКСИДОЛ®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл по 2 мл № 10 или 5 мл № 5. **Активное вещество:** этилметилгидроксипиридина сукцинат — 50 мг/мл. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно). При инфузионном способе введения Мексидол® следует разводить в 0,9% растворе натрия хлорида. Струйно Мексидол® вводят медленно в течение 5–7 мин, капельно — со скоростью 40–60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг. При острых нарушениях мозгового кровообращения Мексидол® применяют в первые 10–14 дней — внутривенно капельно по 200–500 мг 2–4 раза в сутки, затем внутримышечно по 200–250 мг 2–3 раза в сутки в течение 2 недель. При черепно-мозговой травме и последствиях черепно-мозговых травм Мексидол® применяют в течение 10–15 дней внутривенно капельно по 200–500 мг 2–4 раза в сутки. При дисциркуляторной энцефалопатии и фазе десолюляции Мексидол® следует назначать внутривенно струйно или капельно в дозе 200–500 мг 1–2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем внутримышечно по 100–250 мг в сутки на протяжении последующих 2 недель. Для курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии Мексидол® вводят внутримышечно в дозе 200–250 мг 2 раза в сутки на протяжении 10–14 дней. При легких когнитивных нарушениях у больных пожилого возраста и при тревожных расстройствах Мексидол® применяют внутримышечно в суточной дозе 100–300 мг в сутки на протяжении 14–30 дней. При открытоугольной глаукоме различных стадий в составе комплексной терапии Мексидол® вводят внутримышечно по 100–300 мг в сутки, 1–3 раза в сутки в течение 14 дней. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Во избежание возникновения побочных эффектов рекомендуется соблюдать режим дозирования и скорость введения препарата. Очень редко: анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивница, сонливость, головная боль, головокружение, ощущение жжения АД, повышение АД, тошнота, ощущение неприятного запаха, зуд, сыпь, гиперемия. **ПРОТИВООКАЗАНИЯ:** Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; острые нарушения функции печени и почек; детский и подростковый возраст до 15 лет; беременность, период лактации.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противосудорожных средств (карбамазепима), противопаркинсонических средств (леводопы). **Усиливает/Уменьшает токсические эффекты этилового спирта.** **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки, покрытые защитной оболочкой, 125 мг. **Активное вещество:** этилметилгидроксипиридина сукцинат — 125 мг. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, по 125–250 мг 3 раза в сутки; максимальная суточная доза — 300 мг (6 таблеток). **Длительность лечения** — 2–6 нед. **Максимальная суточная доза** — 300 мг (6 таблеток). **ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, КОТОРЫЕ ПРОЯВЛЯЮТСЯ ПРИ СТАНДАРТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛП И МЕРЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ПРИНЯТЬ В ЭТОМ СЛУЧАЕ:** Очень редко: ангионевротический отек, крапивница, сонливость; головная боль; сыпь; тошнота, боль, жжение и дискомфорт в эпигастральной области; изжога; метеоризм; диарея; сыпь, зуд, гиперемия. **ПРОТИВООКАЗАНИЯ:** Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; острые нарушения функции печени и почек; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lарр-пактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы; детский и подростковый возраст до 10 лет; беременность и период лактации. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Мексидол® сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний. Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противосудорожных средств и противопаркинсонических средств. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

PK-BC-SMP016317 от 12.11.2015 г., до 12.11.2020 г. PK-BC-SMP015745 от 22.04.2015 г., до 22.04.2020 г. PK-BC-SMP015744 от 22.04.2015 г., до 22.04.2020 г.

САМОЛЕЧЕНИЕ ОПАСНО ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Представительство ООО «Векторфарм» в Республике Казахстан:

050009, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 165Б, БЦ «МТС», 8 этаж, оф. 812. Тел./факс: +7 (727) 349 59 88, e-mail: info-kz@vektorpharm.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.95.12.009

Расстройства полового влечения у мужчин при пограничных психических расстройствах

М.И. Ягубов – д.м.н., И.Ю. Кан – к.м.н.
ФГБУ НМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России, г. Москва

В статье предлагаются диагностическая и терапевтическая программы для обследования и лечения пациентов мужского пола, страдающих нарушениями либидо, которые чаще обусловлены пограничными психическими расстройствами. Представлено описание комплексной диагностики расстройств полового влечения в рамках различных психических расстройств.

Ключевые слова: пограничная психическая патология, психоневрология, расстройства полового влечения, расстройство либидо, сексуальные расстройства.

M.I. Yagubov, I.Yu. Kan

Libido disorders in men in borderline mental disorders

The article offers diagnostic and therapeutic programs for examining and treatment of male patients suffering from libido disorders, which are more often caused by borderline mental disorders. A description of comprehensive diagnosis of these disorders is given, as well as clinical variants of their course, principles and tactics of treatment and rehabilitation measures, taking into account the structure of mental and sexual pathology. Particular attention is paid to the differential diagnosis of sexual desire disorders in the framework of various mental disorders.

Keywords: borderline mental pathology, neuropsychiatry, sexual desire disorders, libido disorder, sexual disorders.

Многофакторность формирования сексуальной патологии, полиморфность ее клинической картины требуют комплексного подхода в диагностике. Пациенты далеко не всегда обращаются к сексологу и в первую очередь посещают урологов, гинекологов, эндокринологов, терапевтов и даже ищут помощи у представителей нетрадиционной медицины. Расстройства полового влечения требуют диагностического анализа и распознавания, поскольку часто не осознаются, не предъявляются пациентами и не фиксируются врачами, не имеющими специальной сексологической подготовки.

В более современных классификациях (МКБ-10, DSM-IV, DSM-V) [1–3] при описании расстройств либидо используются в основном определения, характеризующие степень снижения или повышения полового влечения. Вариабельность и детали в характеристиках данной группы нарушений практически отсутствуют, что может быть объяснено, наряду с другими

причинами, недостаточным учетом взаимного влияния расстройств либидо и психической патологии. Между тем наличие тесной взаимосвязи нарушений сексуального влечения с психическими расстройствами отмечается многими специалистами [4–10]. Ранее часто применялась диагностическая категория «подавленное сексуальное влечение» или «подавленное сексуальное возбуждение» (DSM-III) [10, 11]. При этом предполагалось теоретическое допущение, что некая гипотетическая ингибирующая сила (психодинамическая, условно-рефлекторная или какая-либо другая) блокирует проявление «нормального» либидо. Еще более неопределенными, включающими широкий диапазон мужских и женских сексуальных нарушений, являлись термины «импотенция» и «фригидность». К «импотенции» и «фригидности» относили половые расстройства у мужчин и женщин, включая «отсутствие полового влечения». Постепенно специалисты практически полностью отказа-

лись от употребления этих терминов.

Сведения о распространенности расстройств полового влечения, содержащиеся в научной литературе, отрывочны и не совпадают в разных источниках. По данным некоторых авторов отсутствие сексуального желания является одной из наиболее частых жалоб среди женатых пар. По их наблюдениям [12], 15% мужчин высказывают жалобы на отсутствие желания сексуальной активности. По данным литературы [10, 13], 8% пар имеют сношения реже одного раза в месяц, а в 22% случаев имеют место жалобы на ослабление сексуального влечения.

По нашим данным [14], несмотря на то, что среди жалоб, предъявляемых пациентами при обращении за сексологической помощью, преобладает расстройство эрекции и эякуляции, более детальное обследование выявляет расстройство полового влечения не менее чем в 25–30% случаев. Врачи соматической практики, к

которым обращаются пациенты за помощью, нередко не уделяют внимания или не распознают те психические нарушения, которые чаще всего оказываются причиной расстройств полового влечения и проявляются субдепрессивными и астеническими нарушениями. На фоне подобной клинической картины пациентам часто назначают различные гормональные средства, противовоспалительные препараты, биологически активные добавки, витамины, которые оказываются неэффективными. Анализ работ отечественных авторов в области сексопатологии и психиатрии позволяет обнаружить в основном упоминания о данной проблеме. В современной зарубежной научной литературе [15–17] удается найти больше информации, прямо либо косвенно затрагивающей эту тематику. Следует отметить, что подобные работы немногочисленны и теряются в потоке исследований [18–20], посвященных другим сексуальным расстройствам.

В настоящей статье особое внимание уделено дифференциальной диагностике и клиническим особенностям расстройств полового влечения, а также представлены лечебно-реабилитационные мероприятия.

Особенности клинической картины

У описываемых больных нарушения полового влечения обусловлены пограничными психическими расстройствами.

Расстройства сексуального влечения в клинике биполярного аффективного расстройства выявляются на фоне замедления или подавления практически всех компонентов психической сферы: эмоциональной, интеллектуальной и поведенческой. Нарушение либидо, ангедония (неспособность получать удовольствие, в том числе и от сексуальных отношений), наряду с угнетением других влечений, например, пищевого инстинкта, являются клиническим проявлением депрессии в сочетании с замедлением процессов мышления

и речи, снижением общей двигательной активности и энергичности, подавлением или утратой инстинкта самосохранения. Дефицит витальных побуждений, в том числе полового влечения, проявляется множеством симптомов, препятствующих нормализации сексуальных взаимоотношений, – от простой вялости и сниженного жизненного тонуса до состояния разбитости, потери энергии, окаменелости и полного бессилия. Нарушение либидо при биполярной депрессии носит тотальный характер, имеющий суточную и сезонную ритмику с формированием стойкой и полной алибидемии, не зависящий от внешних факторов.

При тревожно-депрессивных состояниях (в основном при субдепрессиях), в отличие от тоскливых и апатических, нередко имеют место кратковременные эпизоды повышения полового влечения.

Определенная зависимость прослеживается между изменением либидо и психопатологическими особенностями маниакального состояния. При типичных вариантах гипомании и мании повышение полового влечения больных выражено значительно сильнее, чем при атипичных. В наибольшей степени либидо повышается при типичной мании, далее в порядке убывания интенсивности полового влечения следуют типичная гипомания, атипичная мания и атипичная гипомания. При умеренном повышении полового влечения поведение больных остается относительно упорядоченным. В случаях выраженной гиперсексуальности последовательность и целенаправленность сексуального поведения утрачиваются. Половые расстройства при маниакальных состояниях, в отличие от депрессивных, никогда не становятся предметом ипохондрических переживаний больных и не приобретают характер психогении.

Сексуальные нарушения со снижением или повышением полового влечения нередко встречаются в межфазном промежутке, что становится для больных особенно

актуальным, поскольку в значительной степени затрудняет восстановление их личного и социального статуса.

У пациентов с невротической депрессией расстройства полового влечения могут возникать на фоне умеренных (функциональных) поведенческих и соматовегетативных расстройств. Невротические депрессии обычно начинаются после очевидной психотравмирующей ситуации или после череды неприятных событий. Выраженность жалоб на сексуальные нарушения, особенно на расстройства либидо, колеблется в зависимости от выраженности депрессивной симптоматики, когда «светлые» дни перемежаются с периодами мрачного настроения, плаксивости, повышенной тревожности или раздражительности. При этом снижение либидо носит транзиторный характер, интенсивность которого может меняться в зависимости от различных обстоятельств.

Нередко нарушения полового влечения наблюдались в рамках неврастения. В клинической картине расстройства помимо сексуальных дисфункций преобладают астенические нарушения. Больные бывают раздражительными, невнимательными, тревожными, создают вокруг себя напряженную обстановку. При этом общение в семье сводится до минимума. Раздражительность, несдержанность затрудняют общение и понимание между супругами. На этом фоне возникают конфликты, ссоры, которые еще больше снижают сексуальную предприимчивость и активность, возникшую в рамках астенической симптоматики. Вовлечение сексуальной сферы в клиническую картину невроза, вызванного несексуальными факторами, становится дополнительной травмой, отягощает состояние пациента и способствует его затяжному течению. Помимо астенической симптоматики наблюдаются и нерезко выраженные тревожные и депрессивные проявления. Урежаются попытки интимной близости, вплоть до их прекращения. Осознание факта

сексуальной несостоятельности приводит к реактуализации сексуальной сферы. В клинической картине происходит смещение акцента с невротических симптомов на сексуальные расстройства. На фоне сниженного сексуального влечения пациенты предпринимают редкие половые контакты из-за чувства долга по отношению к жене, чтобы избежать обид и упреков с ее стороны. Нарастающее ухудшение межличностных отношений, вызванное сексуальной дезадаптацией супругов, являясь усугубляющим фактором, приводит к еще большему утяжелению состояния и тем самым создает новые препятствия в нормализации половой жизни. На этом фоне пациенты отмечают также нарушение эрекции, эякуляции и бледность оргастических ощущений. По мере своего развития сексуальное расстройство занимает у всех больных ведущее место в структуре невроза и усугубляет его течение вследствие дополнительной психотравматизации личности больного.

Характерными для всех пациентов с шизотипическим расстройством являются: аутохтонная манифестация заболевания; возраст начала заболевания не старше 30 лет; характерологический сдвиг в виде нарастающей шизоидизации (аутизм, трудности контакта с окружающими, грубый эгоизм, парадоксальность эмоций и поведения), происходящий медленно в течение десятилетий. Обращает на себя внимание контраст между сохраняющейся психической активностью, подчас достаточно высокой работоспособностью и вычурностью, необычностью внешнего облика и всего образа жизни. Психогенные реакции, наблюдающиеся у данных пациентов, характеризуются депрессивными, истеродепрессивными и депрессивно-ипохондрическими проявлениями. Эти реакции протекают по закономерностям нажитой реактивной лабильности, сформированной в результате эндогенного процес-

са. Обычно психогенные реакции возникают по объективно мало-существенным событиям повседневной жизни.

Аффективные расстройства выступают в виде стертых невротических или соматизированных депрессий. Стертые аффективные фазы имеют вид сезонных колебаний настроения, и нередко собственно депрессивный аффект маскируется множеством жалоб на тягостные ощущения и сексуальные нарушения и сопровождается усилением раздражительности, сензитивности, угнетенностью, ангедонией, обостренной склонностью к самоанализу. Расстройства либидо у больных с шизотипическими расстройствами обусловлены аффективными и астеническими расстройствами. Пациенты с преобладанием в клинической картине явлений сенестоипохондрии неоднократно обращаются к врачам общей практики с жалобами на слабость, утомляемость, гипергидроз, тошноту, одышку, болевые ощущения в различных органах, подозревая у себя различные заболевания. Неоднократно они обращаются также к урологам с жалобами на сексуальные расстройства, болевые ощущения в половых органах и неприятные ощущения после сексуальных контактов. Жалобы больных носят странный характер. Пациенты рисуют сложные схемы сосудистого и нервного обеспечения половых органов и дают нелепое объяснение их нарушений, которое невозможно выявить тем диагностическим оборудованием, которое имеется в медицинских учреждениях, где они проходят обследование. Частой причиной возникновения сексуальных расстройств они называют «инфекцию», которую не могут выявить, мастурбацию, которая нанесла вред, возможную травму, нанесенную женщиной при «неосторожной и грубой манипуляции с его половыми органами», перенесенное в детстве простудное заболевание и т.п.

Причину характерных для этих больных затяжных депрессивных нарушений они ищут в соматическом недомогании.

Пациенты с преобладанием явлений деперсонализации предъявляют жалобы на ощущения «собственной» измененности, снижение интереса ко всему, в том числе к противоположному полу. Они отказываются от сексуальных контактов не потому, что они неудачны, а потому что они не доставляют никакого удовольствия, даже неприятны. Состояние пациентов можно охарактеризовать как «соматопсихическую деперсонализацию» на фоне хронической депрессии.

В клинической картине бедного симптомами шизотипического расстройства преобладают аффективные нарушения в виде тоскливой депрессии с ипохондрическими идеями и рудиментарными сенестопатиями. Со временем формируется стойкий астенический дефект с интеллектуальной и эмоциональной бедностью. На этом этапе обращение их к врачу вызвано не столько сексуальной проблемой, сколько тяжестью психического состояния.

Ведущей сексуальной патологией у пациентов с шизотипическим расстройством является расстройство сексуального влечения. Особенностью их либидо является то, что оно основано на далеких от реальности эротических фантазиях, быстро ослабевает и дезактуализируется. Свойственное больным аутистическое фантазирование с течением времени становится все более абстрактным, оторванным от реальности. Возникшее расстройство эрекции, эякуляции является результатом несоответствия эротических фантазий при мастурбации и ощущений при половом акте. Больные предпочитают мастурбировать, а не вступать в интимные отношения с реальными партнерами. У данной группы пациентов расстройства либидо проявляются аутохтонной астенией, отличающейся от астенических состояний,

также имеющих место при экзогенно-органической патологии. Нарушения либидо и половой активности, не преходящие и не зависящие от внешних влияний, отмечаются на фоне замедления психических процессов, тесно связанных с расстройствами мышления. Больным тяжело сосредоточиться на сексуальном контакте.

Для нарушений полового влечения при органических психических расстройствах характерна определенная динамика в виде стойкого снижения либидо. Пациенты не находят в себе сил и желания вступать в интимные контакты. Важным дифференциально-диагностическим критерием, отличающим расстройства сексуального влечения при астенических расстройствах от проявлений аутохтонной астении, является сочетание нарушений либидо с быстро появляющимися признаками утомления, которые возникают в связи с повышенной чувствительностью к различным астенизирующим факторам. Выраженная эмоциональная лабильность, часто сочетающаяся с повышенной утомляемостью, беспокоит пациентов с раннего детства и, по видимому, является результатом воздействия патогенных факторов в раннем периоде. С помощью клинико-психопатологического анализа имеющихся данных выделены два психопатологических варианта органического астенического расстройства резидуального генеза: гиперстенический и гипостенический. При гипостеническом варианте преобладают признаки повышенной психической и физической истощаемости, аффективной лабильности со сниженным настроением. Ухудшение общего состояния в сочетании с нарастанием жалоб с сексуально-тематическим оформлением достаточно отчетливо просматривается при декомпенсации резидуально-органического церебрального синдрома. На фоне астении отмечаются нарушения эмоционального реагирования со снижением аффективной реактивности с соматизацией, монотон-

ностью, торпидностью. Сексуальные расстройства у этих пациентов проявлялись снижением полового влечения и нередко ускоренным семяизвержением. У больных со слабой половой конституцией наблюдаются ослабление эрекции и нарушение оргазма. У пациентов с гиперстеническим вариантом на первый план выступают расстройства преимущественно возбуждаемого радикала с выраженной расторможенностью, недостаточностью активного внимания, неустойчивостью поведения и настроения. Больные проявляют непоседливость, неугомонность, шумны и беспечны. Можно характеризовать их как чрезмерно подвижных, безудержных. Двигательная расторможенность, неорганизованность, импульсивность сочетаются с повышенной утомляемостью, раздражительной слабостью. Новые жизненные этапы, связанные с изменением привычной обстановки, в том числе начало половой жизни, смена сексуальной партнерши, сопровождаются, в первую очередь, декомпенсацией церебральной симптоматики, что существенно снижает адаптивные механизмы. Прежде всего, в дезадаптивных реакциях обостряется присущая этим пациентам гиперактивность. Дезадаптация проявляется расстройством поведения с коморбидным гиперкинетическим синдромом.

Лечебно-реабилитационные мероприятия

Лечебно-реабилитационные мероприятия носят комплексный и поэтапный характер. Терапевтическая тактика строится с учетом определяющей роли психической патологии и выявленных в ходе исследования факторов, участвующих в ее формировании. В связи с этим на первом этапе терапии основной акцент делается на психофармакотерапии и психотерапии. Последовательность и объем этих мероприятий зависят от характера психической патологии. Для предупреждения

отрицательного их действия на половую функцию препараты назначаются в малых и средних терапевтических дозах и по возможности выбираются те, которые не имеют или оказывают минимальное побочное действие на сексуальную активность.

При нарушениях либидо в рамках аффективного расстройства основой терапии остается комплекс мероприятий, направленный на ликвидацию и профилактику собственно аффективных нарушений с учетом клинико-динамической ситуации. В комплексе психотерапевтических мероприятий особая роль должна быть отведена специальным беседам с партнерами больных. Их целью является коррекция межличностных отношений супругов, разъяснение преходящего характера половых расстройств у мужа.

Лечение у пациентов со снижением либидо на фоне невротической депрессии начинается с психотерапии от момента первого посещения и продолжается на всех этапах лечебно-реабилитационных мероприятий, основываясь на различных методах (рациональной с элементами когнитивной и поведенческой терапии, релаксационной и суггестивной). Антидепрессанты применяются малыми курсами (2–4 недели). Назначается один из антидепрессантов сбалансированного или стимулирующего действия, а пациентам с тревожно-депрессивной реакцией – один из антидепрессантов седативного действия или транквилизаторов.

Больным с шизотипическим расстройством назначаются антидепрессанты в сочетании с нейрореплетиками. Нейрореплетики назначаются в малых и средних дозах. При их выборе учитывается как их активизирующее действие, так и эффективность. В некоторых случаях применяются транквилизаторы.

При неврастении терапевтические мероприятия включают комбинацию психотерапии и антиастенической терапии с при-

менением средств, повышающих выносливость. Нормализуется режим труда и отдыха, физическая активность.

Больным с нарушениями полового влечения при органических психических расстройствах назначают препараты нейрометаболического действия (ноотропы и средства, улучшающие мозговое кровообращение).

Психотерапевтическая работа с больными начинается с момента первого посещения, продолжается на всех этапах лечебно-реабилитационных мероприятий и основывается на различных методах психотерапевтического воздействия (рациональной с элементами когнитивной и поведенческой терапии, релаксационной и суггестивной). На первом этапе пациента постепенно подводят к мысли о целесообразности приема психотропных средств как необходимого звена в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий. Факт неэффективного лечения ранее у врачей других специальностей используется для убеждения пациента в наличии психической патологии и необходимости ее коррекции. Так как межличностные конфликты между супругами предшествуют в некоторых случаях развитию сексуальных дисфункций или развиваются вслед за возникшими сексуальными проблемами, то точкой приложения психотерапевтических мероприятий являются и семейно-сексуальные отношения. Любые нарушения партнерских отношений могут негативно влиять на сексуальное функционирование индивида. Для решения проблем межличностного взаимодействия с партнером применяются приемы и техники семейной психотерапии. Применение данных психотехник направлено на улучшение взаимной адаптации супружеской пары. Для выполнения этой задачи определяются основные поведенческие паттерны, приводящие к усилению негативных тенденций во взаимоотношениях супругов. Их определение помогает

выработать и закрепить на практике более продуктивные формы общения друг с другом; повысить уровень коммуникации между партнерами, что способствует их переходу от конфронтации к сотрудничеству, а также росту взаимопонимания и доверия, открытости в выражении собственных чувств и желаний по отношению друг к другу. Работа с парой, проводимая параллельно с индивидуальной психотерапией, создает очевидные предпосылки для более гармоничного сексуального взаимодействия партнеров.

К концу первого этапа на фоне улучшения настроения, сна, повышения активности, редукации тревожной и соматовегетативной симптоматики возобновляются и учащаются спонтанные эрекции. На этом фоне появляется интерес к сексуальным отношениям. Улучшение настроения и повышение активности пациентами расценивается как положительный результат терапии. Хуже поддаются терапии больные с шизотипическим расстройством, что объясняется природой их синдромологической структуры.

На втором этапе терапии, по мере редукации психопатологической симптоматики у больных с положительной динамикой как психопатологической, так и сексопатологической симптоматики, дозировки препаратов постепенно снижаются. При значительном ослаблении психопатологической симптоматики в схему лечения добавляются средства, повышающие адаптивные возможности пациентов, с целью более полной редукации астенической симптоматики и усиления сексуальной активности. Для этого в течение 3–4 недель назначаются адаптогены в сочетании с витаминными препаратами и метаболическими средствами.

Пациенты с положительной динамикой в психической и сексуальной сфере на первом этапе к концу второго этапа терапии, на фоне месячного курса приема стимулирующих и тонизирующих

средств и продолжающегося психотропного лечения, отмечают дальнейшее улучшение состояния, проявляющееся в значительной редукации психопатологической симптоматики и повышении сексуального влечения. На этом фоне учащается и улучшается качество как спонтанных, так и адекватных эрекций.

Третий этап лечебно-реабилитационных мероприятий направлен на сексуальную реадaptацию. С этой целью применяются методы рациональной терапии, включающие секстерапевтические рекомендации с учетом индивидуальных особенностей пары.

Анализ динамики клинической картины расстройств сексуального влечения показывает, что в первую очередь редуцируется аффективная симптоматика. Уже на этом фоне появляется интерес к сексуальной активности с учащением спонтанных эрекций. Сексуальная предприимчивость повышается на втором этапе терапии и сопровождается дальнейшим улучшением психического состояния с нивелированием выраженности патологических ощущений. На начальных этапах психофармакотерапии у части больных может наблюдаться некоторое усугубление сексологической симптоматики в виде урежения и ухудшения эрекции и затруднения семяизвержения с последующим улучшением, начиная со 2–3 недели лечения. После 1-й и 2-й недели терапии больные отмечают улучшение сна, повышение настроения, активности и успокоение. Они начинают оптимистичнее оценивать возможность начала или возобновления половой жизни. На последующих этапах психофармакотерапии и терапии, активирующей сексуальную активность в сочетании с психотерапией, наряду с улучшением психического состояния улучшаются и показатели сексуальной активности. Возобновляются спонтанные эрекции, они возникают чаще и сильнее, даже у тех больных, у которых отме-

чалось их исчезновение в начале психофармакотерапии. Порой улучшение спонтанных эрекции сопровождается появлением ранее присущего либидозного сопровождения.

Заключение

Таким образом, изучение расстройств полового влечения у

мужчин с пограничными психическими расстройствами с определением их клинических особенностей является важным диагностическим критерием для квалификации психической патологии и выработки адекватной терапевтической и реабилитационной программы. Разработанные лечебно-реабилитационные

мероприятия, включающие психотерапевтические методы и дифференцированное применение фармакологических средств, эффективны, поскольку направлены не только на нормализацию сексуальной функции, но и на редукцию психопатологической симптоматики и коррекцию партнерских отношений. ■

Список литературы

1. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. – СПб: АДИС, 1994. – 304 с.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders – DSM–IV, Forth edition. American Psychiatric Association, Washington, D.C. – 1994. – 886 p.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. United States: American Psychiatric Association. – 2013. – 947 p.
4. Васильченко Г.С. и др. Сексопатология: Справочник. – М.: Медицина, 1990. – 576 с.
5. Агарков С.Т. Сексуальные расстройства как причина развития супружеской дезадаптации (обзор) // Сексология и сексопатология. – 2005; 1: 2–9.
6. Мосолов С.Н. Клиническое применение антидепрессантов. – СПб, 1995. – С. 437.
7. Доморацкий В.А. Сексуальные нарушения и их коррекция: краткое диагностическое пособие по диагностике и лечению психогенных сексуальных дисфункций. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. – 288 с.
8. Пушкарь Д.Ю. и др. Урология: учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечеб. дело» по дисциплине «Урология». – М.: ГЭОАР-Медиа, 2013. – 384.
9. Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., Кан И.Ю. Нарушения полового влечения у мужчин в клинике психических расстройств непсихотического уровня: Методические рекомендации. – М., 2017. – 23 с.
10. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. В 2 т. – Т. 1. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1994. – 672 с.
11. Mezzich J.E. International experience with DSM–III // J. Nervous Mental Disorders. – 1985; 173: 12.
12. Masters W.H., Johnson V. Human sexual inadequacy. – London, Churchill, 1970.
13. Abdallah R.T., Simon J.A. Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder // Int. J. Impotence Research. – 2007. – Vol. 19. – P. 458–463.
14. Ягубов М.И., Кибрик Н.Д., Кан И.Ю. Расстройства либидо у мужчин: вопросы клиники // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – №4. – Т. 17. – С. 10–16.
15. Management of Sexual Dysfunction in Men and Women: An Interdisciplinary Approach / Edit. Lipshultz L.I., Alexander W. Pastuszak, Goldstein A.T., Giraldo A., Perelman M.A. Springer Science + Business Media New York. – 2016. – P. 169.
16. Beutel M. Psychosomatic aspects in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction // J. Andrologia. – 1999. – 31, suppl. – P. 37–44.
17. De Rose A.F., Gallo F., Bini P.M., Gattuccio I., Chiriaco V., Terrone C. Epidemiology of sexual disorders in general medical practice: An Italian survey // Urologia. – 2019, Apr 14: 391560319842955. DOI: 10.1177/0391560319842955. Retrived from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30983516> (date of access 05.06.2019).
18. Nguyen H.M.T., Gabrielson A.T., Hellstrom W.J.G. Erectile Dysfunction in Young Men – A Review of the Prevalence and Risk Factors // Sex Med Rev. – 2017, Oct; 5 (4): 508–520. DOI: 10.1016/j.sxm.2017.05.004. Epub 2017 Jun 20. Retrived from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642047> (date of access 06.06.2019).
19. Krishnappa P., Fernandez-Pascual E., Carballido J., Martinez-Salamanca J.I. Sildenafil/Viagra in the treatment of premature ejaculation // Int J. Impot Res. – 2019, Mar; 31 (2): 65–70. DOI: 10.1038/s41443-018-0099-2. Epub 2019 Mar 5. Retrived from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30837718> (date of access 06.06.2019).
20. Yafi F.A., Jenkins L., Albersen M., Corona G., Isidori A.M., Goldfarb S., Maggi M., Nelson C.J., Parish S., Salonia A., Tan R., Mulhall J.P., Hellstrom W.J. Erectile dysfunction // Nat Rev Dis Primers. – 2016, Feb 4; 2: 16003. DOI: 10.1038/nrdp.2016.3. Retrived from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188339> (date of access 05.06.2019).

Резолюция Совета Экспертов

4 февраля 2020 года в Алматы при поддержке Представительства «UNIPHARM, INC.» (ЮНИФАРМ, ИНК.) состоялся Совет Экспертов: «Нуклеотиды – Новое слово в терапии боли», посвященный актуальным вопросам терапии хронической боли: значению пуринергической сигнальной системы в современной концепции развития боли, роли применения нуклеотидов для коррекции болевого синдрома.

Приглашенные эксперты:

Кукушкин М.Л., д.м.н., профессор
Давыдов О.С., к.м.н

Модераторы экспертного совета:

Нургужаев Е.С., д.м.н., профессор
Жаркинбекова Н.А., к.м.н., доцент
Кайшибаева Г.С., к.м.н., доцент

В работе Совета приняли участие:

Туруспекова С.Т., Алматы
Избасарова А.Ш., Алматы
Каримова А.С., Алматы
Абилова Г.Т., Алматы
Байдаулетова А.И., Алматы
Нуржанова Р.Б., Алматы
Хамидулла А.А., Актобе
Ким Е.Д., Караганда
Рогачева Е.Г., Нур-Султан
Бексултанова Г.С., Нур-Султан
Жанасова А.К., Павлодар
Абасова Г.Б., Шымкент
Диханбаева Г.А., Шымкент
Каликова Г.Н., Актобе
Алимова Э.А., Алматы
Сайлау З., Алматы
Жангентхан А., Алматы
Большакова С.В., Алматы
Таубалдиева Ж.С., Нур-Султан
Мейрамова Г.К., Павлодар
Аменова Л.Х., Караганда
Джунушалиева Р.С., Киргизская Республика
Джумаева А.О., Киргизская Республика

В ходе экспертного совета были рассмотрены следующие аспекты:

- Пуринергические механизмы боли и обезболивания;
- Международный опыт применения нуклеотидов;
- Клинический опыт применения нуклеотидов в Республике Казахстан.

Качество жизни пациентов с хроническим болевым синдромом традиционно остается актуальным вопросом. Учитывая перманентный характер боли и истощаемость подходов для ее купирования, современный клиницист находится в постоянном поиске новых способов лечения, отвечающих принципам доказательности и безопасности.

В ходе рабочего совещания, поддержанного Представительством «UNIPHARM, INC.» (ЮНИФАРМ, ИНК.), ведущие казахстанские и международные специалисты в области эндокринологии и неврологии представили данные о методах диагностики и лечения невропатической боли. Обсуждалось такое перспективное направление, как применение пиримидиновых нуклеотидов, действующих на уровне периферических нервов и способствующих физиологической регенерации нервного волокна.

В классическом понимании возникновение боли и ее интенсивность при повреждении периферических нервов определяются степенью вовлеченности в патологический процесс тонких сенсорных (чувствительных) волокон.





Традиционно лечение невропатической периферической боли ведется по трем основным направлениям: патогенетическая (восстановление пораженных нервов, профилактика новых нарушений) и симптоматическая (уменьшение выраженности болевого синдрома) терапия, а также курация коморбидных нарушений.

Патогенетическая терапия подразумевает воздействие на механизмы возникновения боли. В настоящее время идет поиск новых средств, действующих на уровне периферических нервов и способствующих их физиологической регенерации. В этой связи в международном научном сообществе обсуждаются возможности применения нейротрофинов, ингибиторов фактора роста нервов, нуклеотидов.

На сегодняшний день нуклеотиды является новым словом в терапии боли.

Нуклеотиды представляют собой фосфорные эфиры нуклеозидов. Они играют фундаментальную роль в процессах метаболизма. Участвуют в процессе сохранения энергии или помогают в переносе определенных групп молекул, выступают в качестве внутриклеточных сигнальных молекул. Кроме того, являются важными компонентами нуклеиновых кислот, в частности ДНК и РНК.

К наиболее важным для построения нуклеотидов пиримидиновым основаниям относятся – урацил, цитозин, тимин, а пуриновыми – аденин и гуанин. Кроме нуклеинового основания в состав нуклеотидов входит еще два компонента: молекула сахара и фосфатная группа.

В 1972 г. Burnstock опубликовал обзор, в котором на роль нейромедиатора в неадрено-, нехолингергических нервах определил АТФ.

Он предложил называть нервы, выделяющие АТФ, пуринергическими, а рецепторы, на которые он действует, – пуринорецепторами.

Пуринергическая система участвует в регуляции функций:

- Сердечно-сосудистой системы;
- Нервной системы;
- Иммунной системы;

- Эндокринной системы.

Пуринергическая система представляет собой одну из наиболее сложных клеточных сигнальных систем, участвующую как в физиологических, так и в патологических процессах, осуществляя передачу сигнала. Этот процесс рассматривают как общий механизм межклеточной коммуникации.

Передача пуринергических сигналов имеет важное значение не только в кратковременных событиях, связанных с нейротрансмиссией, но и влияет на рост клеток, их пролиферацию и дифференцировку, что касается биохимической функции нуклеотидов, то пиримидиновые нуклеотиды уридин и цитидин являются компонентами информационной, транспортной



и рибосомной РНК. Через них регулируется биосинтез белка, в том числе ферментов. Они поддерживают адекватную поставку ферментов в нервные клетки и тем самым способствуют более быстрой репарации поврежденных нервов.

Классификация пуринорецепторов Номенклатурного Комитета Международного общества фармакологов.

Все пуриновые рецепторы подразделяются на две большие группы – P1 (или аденозиновые – А-рецепторы) и P2.

- Общим природным агонистом аденозиновых рецепторов является аденозин;
- Общим лигандом P2-рецепторов служит АТФ;
- В зависимости от селективности к аналогам аденозина аденозиновые рецепторы разделяют на четыре подтипа (A1a, A2a, A2b и A3);
- Все аденозиновые рецепторы являются метаботропными, сопряженными с G-белками;
- Стимуляция A1a-рецепторов вызывает седативный, антиноцицептивный и противосудорожный эффект. A1a-рецепторами также опосредуется расширение периферических сосудов, угнетение моторики желудочно-кишечного тракта и влияние на обмен веществ;

- Агонисты A2a-рецепторов являются потенциальными противовоспалительными средствами;
- Агонисты A2b-рецепторов рассматриваются в качестве средств для лечения ишемической болезни сердца;
- Агонисты A3-рецепторов – лечение аутоиммунных заболеваний, антиноцицептивное действие.

Гипотетическая схема роли пуриновых нуклеотидов и нуклеозидов в болевых путях:

- Подтипы P2X3 и P2X2/3 играют важную роль в ноцицептивной афферентации: эти рецепторы обнаружены в периферических окончаниях чувствительных нервов, а также в чувствительных нейронах задних корешков спинного мозга;
- Подтипы P2X3 и P2X2/3 рецепторов преимущественно локализируются на тонких миелинизированных Аδ- и немиелинизированных С-волоконках, включая кожу, суставы, мышцы и внутренние органы;
- Рецепторы P2X3 и P2X2/3 также присутствуют на сенсорных нейронах дорзальных рогов спинного мозга и в стволе мозга. Они способствуют высвобождению глутамата и субстанции Р, участвующих в передаче ноцицептивных сигналов;
- P2X4 является одним из ключевых рецепторов в патогенезе невропатической боли.

Пиримидиновые нуклеотиды выступают в роли коферментов (активаторов ферментных процессов), эффективно стимулируют синтез фосфо- и гликолипидов (или сфинголипидов), а также гликопротеинов. Эти молекулы – незаменимые структурные компоненты клеточных мембран, особенно в клетках нервной ткани. Следует отметить те необходимые для осуществления нейрорегенерации биохимические процессы, в которых нуклеотиды принимают самое активное участие:

- синтез или утилизация липидов и протеинов (возрастающая потребность в регенерации элементов мембран и аксона);
- активация транскрипции и трансляции (синтез ДНК/РНК) для стимуляции деления клеток метаболизма и регенерации периферических нервов;
- активация внутри- и внеклеточных сигналов, которые руководят комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксонам.

Нуклеозид уридин (состоит из урацила, связанного с моносахаридом – рибозой) является важнейшим в метаболизме нервной ткани. Он играет центральную роль в синтезе всех необходимых пиримидиновых нуклеотидов в клетках нервной ткани. Проникая через мембрану внутрь нервной клетки, уридин быстро переходит в ди- и трифосфат-нуклеотиды, затем синтезируется цитидинтри-

фосфат, который при соединении с фосфатхолином образует фосфорсодержащие соединения холина или фосфолипиды головного мозга.

Эксперты обсудили новый на рынке Республики Казахстан препарат, содержащий уридинмонофосфат как главный компонент – препарат Нейроуридин®.

Нейроуридин® содержит в своем составе: Уридинмонофосфат 150 мг; холин – 82,5 мг, В₁ – 2,5 мг, В₆ – 4 мг, В₁₂ – 3 мкг, фолиевая кислота – 400 мкг.

Витамин В₁₂ – необходимый кофермент различных метаболических реакций. Он вовлечен в этапы синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеиновых оснований, нуклеиновых кислот и белков. Фолиевая кислота выступает в качестве кофермента во множестве реакций, в особенности в метаболизме белка и нуклеиновых кислот, в частности вовлечена в синтез пурина, ДНК, сборку и разборку различных аминокислот. Участвует в биосинтезе нейротрансмиттеров, фосфолипидов, гемоглобина. Таким образом, Нейроуридин® – это внешний источник элементов, необходимых для репарации нервной ткани.

Компоненты Нейроуридина® способствуют:

- улучшению восстановительных процессов в поврежденных нервных волокнах;
- улучшению нервной проводимости;
- снижению мышечного дискомфорта в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника;
- повышению двигательной активности;
- улучшению метаболических процессов в мозговой ткани и периферических нервах;
- укреплению нервной системы и улучшению общего состояния организма;
- снижению стрессовых реакций;
- улучшению когнитивной функции головного мозга (память, внимание).

Эксперты обсудили клиническое применение уридинмонофосфата при болевых синдромах. Отдельный акцент сделан на международном опыте применения уридина при лечении невропатической боли у больных с диабетической полинейропатией.

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) имеет глобальные масштабы и с учетом увеличения популяции пациентов представляет огромную угрозу состоянию здоровья человечества. По данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается 425 млн больных, прогнозируется дальнейший рост заболеваемости.

В условиях роста заболеваемости ожидается увеличение распространенности ранних и поздних диабетических осложнений с поражением сердечно-сосудистой, нервной системы, органа зрения.

Нередко первым поводом для обращения пациента к врачам различных специальностей являются не классические проявления гипергликемии, а симптомы осложнений СД: полинейропатия, ретинопатия,



нефропатия, хроническая сердечная недостаточность, язвенные дефекты стоп и др.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) относится к наиболее частым осложнениям СД, распространенность которой составляет 16–66%.

ДПН проявляется, как правило, диффузным симметричным поражением нервных волокон. При углубленном клиническом исследовании она выявляется у 50% пациентов, а при использовании электронейромиографии (ЭНМГ), исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – в 90% случаев. Ведение пациентов с ДПН – сложная медицинская и социально-экономическая проблема.

Так, приведены данные Negro L., опубликовавшего в 2014 году результаты открытого многоцентрового (76 центров) проспективного неинтервенционного исследования. Исследуемая популяция: последовательно поступившие пациенты (n=212, средний возраст $59,0 \pm 14,4$) с периферическими невропатиями. Комбинированный препарат, содержащий УМФ, витамины группы В и фолиевую кислоту назначался в качестве дополнительного средства на 60 дней. Оценка проводилась с помощью вопросника painDETECT (PDQ) до начала лечения и через 60 дней.

Динамика общего балла по вопроснику painDetect на фоне терапии составила уменьшение порядка 50% с $17,5 \pm 5,7$ баллов до $8,8 \pm 5,2$ балла.

По результатам исследования авторы делают следующие выводы:

Комбинация УМФ + фолиевая кислота + витамины группы В:

- способствует купированию невропатической боли при периферических невропатиях,
- снижает потребность в дополнительных анальгетиках,
- обладает хорошей переносимостью.

Также представлен случай из клинической практики. Препарат Нейроуридин® изучался в условиях клинического наблюдения и продемонстрировал достоверное влияние на купирование симптомов хронической боли.

Таким образом, Нейроуридин® может применяться при поражении миелиновых оболочек периферических нервов в клинической практике. Прием Нейроуридина® способствует статистически значимому ослаблению интенсивности общей боли и подтипов болевых ощущений в составе комплексной терапии.

РЕЗОЛЮЦИЯ

По результатам обсуждения во время совещания экспертами принята следующая согласованная резолюция:

- Эксперты представили информацию о новых возможностях, которые открывает использование комбинации нуклеозида уридина, витаминов группы В и холина (Нейроуридин®) для пациентов с болевыми невропатиями различного генеза.
- На сегодняшний день имеется значительная научная база исследований, доказывающих клиническую эффективность нуклеотидов при лечении различных болевых синдромов.
- Пуринергическая система играет значительную роль в регуляции боли и обезболивания за счет угнетения ноцицептивной импульсации на уровне дорсальных рогов спинного мозга и торможения высвобождения ноцицептивных медиаторов.

- Применение пиримидиновых нуклеотидов признано одним из перспективных направлений при периферической невропатии.
- Уридинмонофосфат – важнейший в метаболизме нервной ткани нуклеотид, который играет центральную роль в синтезе в клетках нервной ткани всех остальных необходимых пиримидиновых нуклеотидов.
- Уридинмонофосфат выступает в качестве эндогенного сигнала к регенерации периферического нерва при его повреждении.
- Приведенный международный и республиканский опыт применения уридинмонофосфата, в том числе в составе комбинированных препаратов, подтверждает его эффективность и безопасность при хронической боли.
- Необходимо проведение собственных перспективных исследований и накопление опыта по использованию нуклеотидов в Казахстане.
- Целесообразно опубликование данной резолюции в республиканской научной периодике, в профильных электронных средствах информации для привлечения внимания специалистов, а также направление в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.
- Для эффективной имплементации среди практикующих клиницистов основных положений данной резолюции, целесообразно проведение серии региональных круглых столов на территории Республики Казахстан.

*Эксперты
Подписи*

Список литературы

1. Burnstock G. Purinergic Mechanisms and Pain. *Advances in Pharmacology*. – 2016; (75): 91–137.
2. Giniatullin R., Nistri A. Desensitization properties of P2X3 receptors shaping pain signaling. *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2013; 7: 245.
3. Dunn P.M., Zhong Y., Burnstock G. P2X receptors in peripheral neurons. *Progress in neurobiology*. – 2001; 65 (2): 107–134.
4. Nakatsuka T., Mena N., Ling J., Gu J.G. Depletion of substance P from rat primary sensory neurons by ATP, an implication of P2X receptor-mediated release of substance P. *Neuroscience*. – 2001; 107 (2): 293–300.
5. Jaanus Suurveali P2X4: A fast and sensitive purinergic receptor/biomedical journal. – 2017; 40: 245e.
6. Negrao L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B₁₂ on the clinical expression of peripheral neuropathies // *Pain Manag.* – 2014. – Vol. 4. – №3. – P. 191–196.
7. IDF Diabetes Atlas [Электронный ресурс]. URL:<http://www.diabetesatlas.org/resources/2-17-atlas.html>.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. – 2017; 20 (1): 13–41.
9. 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 (2).
10. Stino F.V., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*. – 2017; 8 (5): 646–655.
11. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия, взгляд эксперта-эндокринолога и невролога. *Consilium Medicum*. – 2014; 16 (4): 12–7.
12. Brown J.J., Pribesh S.L., Baskette K.G., Colberg S.R. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabets. *J. Diabetes Res.* – 2017, Nov 8; 1467.

НЕЙРОУРИДИН

НЕДОСТАЮЩЕЕ ЗВЕНО
СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ



**Обеспечение
противовоспалительного и
обезболивающего эффекта за
счет:**

- ▶ Влияния на P2Y рецепторы
пуриnergической сигнальной
терапии

**Восстановление и защита
нервного волокна за счет:**

- ▶ Высокой дозировки
уридинмонофосфата 150 мг¹
- ▶ Нейротропных компонентов –
холина и витаминов группы В.

¹ Согласно современным данным Nootropic expert* суточная
доза уридинмонофосфата для обеспечения нейропротектив-
ного действия должна составлять 150-250 мг 2 раза в день.

*<https://nootropicexpert.com/uridine-monophosphate/>



Представительство «ЮНИФАРМ, ИНК.» 050004 г. Алматы, ул. Наурызбай батыра, 17, оф.106
тел.: +7 (727) 244 50 04; факс: +7 (727) 244 50 06; www.unipharm.kz



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Основные принципы проведения первой беседы с больным при психосоматических расстройствах



Н.Г. Незнанов – д.м.н., профессор, директор, науч. руководитель отделения гериатрической психиатрии центра, зав. каф. психиатрии и наркологии, засл. деятель науки РФ, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург
 Васильева А. В. – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Представлены рекомендации практикующим врачам по проведению полуструктурированного интервью с пациентами с психосоматическими расстройствами, что способствует совершенствованию диагностики, планированию лечения.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, интервью, диагностика.

N.G. Neznanov^{1,2}, A.V. Vasileva¹

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

Basic principles of interviewing a patient with psychosomatic disorders during the first examination

The paper presents recommendations for practitioners to conduct semi-structured interviews with patients with psychosomatic disorders, which contributes to the improvement of diagnosis, treatment planning.

Keywords: psychosomatic disorders, interview, diagnostics.

Алгоритм, базирующийся на технике полуструктурированного интервью, позволяет уже после первой встречи с пациентом получить необходимые данные для прицельного проведения дифференциальной диагностики и планирования последующего лечения. Как правило, уже при знакомстве с больным, часто основываясь на интуитивных представлениях и предшествующем опыте, делаются первые диагностические предположения. Как пациент, так и врач привносят в поле интеракционного взаимодействия весь свой прошлый опыт межличностных отношений, который может как исказить восприятие и быть причиной так называемого «диагностического импрессионизма», так и при умелом использовании и достаточном уровне рефлексии способствовать направлению хода клинической беседы в нужное русло.

В рамках доминирующей в современной медицине биопсихосоциальной парадигмы с целостным

подходом к пациенту основным правилом первичного интервью является прояснение, «имеется ли вообще и если имеется, то насколько она выражена, причинная связь между особенностями жизненного развития и актуальным психическим конфликтом, с одной стороны, и наличной симптоматикой – с другой» (U. Rüger, 1987), что необходимо для адекватной диагностики. Это требует от врача определенных навыков, а также достаточного внимания не только к соматическим, но и к психологическим и социальным аспектам заболевания, к личности пациента.

Н. Argelander (1987 г.) описывает первичное интервью как «пограничную ситуацию», в которой сливаются успешное формирование материалов, динамика обстановки и влияния выведенного из этого толкования в форме вопроса в новую значимую информацию. Он указывает на важность понимания смыслового взаимодействия симптомов и скрывающихся за

ними конфликтов, а также в какую структуру личности включен данный патологический процесс. Н. Argelander (1987 г.) определяет три основных источника информации, которые имеются в распоряжении врача в ходе интервью. Во-первых, объективная информация, а именно данные о симптомах, моделях поведения и особенностях личности, медицинские, биографические и социальные данные. Во-вторых, субъективная информация, т.е. внутренняя картина болезни, а также его ожидания от общения с врачом и лечения. Эти аспекты необходимо рассматривать в совместной работе с пациентом в атмосфере доброжелательности, доверия и надежности. В-третьих, ситуативная информация, а именно вся совокупность взаимодействий в интеракционном поле между врачом и пациентом с учетом всех вербальных, жестовых, мимических, аффективных и телесно-вегетативных проявлений. Основным инструментом восприятия

и интерпретации становится личностью врача. Сама ситуация интервью создает определенные условия для воспроизведения привычных стереотипов поведения пациента с другими значимыми людьми. Врач должен внимательно относиться к собственным реакциям и чувствам, возникающим в процессе беседы. Негативные эмоциональные реакции, такие как гнев, раздражение, усталость, желание поскорее избавиться от пациента, чувство неловкости, являются важными диагностическими показателями, дающими дополнительную информацию о симптомообразовании и роли болезни в системе отношений пациента, поэтому не стоит их стыдиться или пренебрегать ими. Ряд пациентов используют соматическое недомогание как «средство коммуникации», чтобы сообщить о своем психическом неблагополучии в социально приемлемой, с их точки зрения, форме. Таким образом, искусно созданная обстановка и наличие хороших профессиональных навыков и интроспекционных способностей становятся определяющими для исследования патологических процессов во время клинической беседы.

В любой клинической беседе имеет смысл учитывать некоторые рекомендации известного исследователя взаимоотношений между врачом и пациентом М. Balint (1964 г.) по проведению психиатрического интервью:

1. Уважение к сложности начального положения, предоставление активности пациенту, не подталкивать пациента ни к чему, принятие его намерений и требований до тех пор, пока это позволяет наша реальность.

2. Планомерная подготовка ситуативных условий, обеспечение доверия, открытости, интимности и полного понимания, совместный ход мыслей и эмпатия.

3. Определенные элементы поведения врача, такие как интерес, спокойное ожидание, разнонаправленное внимание, а также необходимый уровень фрустрации,

проявляющийся в ожидающем поведении, вдумчивом молчании, контролируемой спонтанности.

Относительно техники проведения беседы наиболее эффективным нам представляется подход R. Adler (1997 г.), который предложил полуструктурированное интервью с так называемыми открытыми вопросами. Клиницист осторожно, с должным уважением и эмпатией направляет рассказ пациента. При этом важно соблюдать баланс между предоставлением пациенту возможности рассказать о себе в своей собственной манере и направлением хода беседы на темы, которые имеют непосредственное отношение к делу. Вопросы следует формулировать так, чтобы побуждать пациента к беседе. Открытые вопросы, не подразумевающие ответ по типу «да» или «нет», позволяют пациентам лучше развивать мысль, чем конкретные или наводящие вопросы, которые нередко заставляют пациента отвечать так, как, ему кажется, от него ожидает интервьюер. Вопросы следует формулировать достаточно ясно и просто, избегая чрезмерного использования специальных терминов; по возможности следует использовать слова из речи пациента. По словам А. Jacobson (2005 г.), «люди используют одни слова и не используют другие вследствие особых оттенков значения, которые эти слова имеют для них; подобные различия, на первый взгляд, могут не быть очевидными для врача». J. Lacan (1997 г.) делает акцент на том, что «нужно понять смысл рассказа пациента, который всегда следует искать в связи «Я» субъекта с «Я» его рассказа».

R. Adler (1997 г.) выделяет 10 основных шагов в проведении беседы.

Первый шаг – это представление себя и приветствие пациента.

Второй шаг – создание благоприятной обстановки, в которой пациент бы себя комфортно чувствовал. Описанные выше шаги кажутся очевидными, но на практике часто упускаются.

Третий шаг – при помощи открытых вопросов (например: «Что с вами случилось?», «Как вы себя чувствуете?») пациенту предлагается в своей манере описать, что его беспокоит, начиная рассказ по своему усмотрению с биологических, психологических или социальных аспектов заболевания. Этот подход позволяет уже в начале беседы сделать предварительные выводы относительно основных жалоб, их корреляции во времени со значимыми событиями в жизни пациента, личностными особенностями и системой отношений пациента, с внутренней картиной болезни. При этом следует обращать внимание в том числе и на невербальное поведение больного, мимику, жесты, признаки беспокойства, запинки в речи. При необходимости врач задает уточняющие вопросы, возвращается к важным аспектам рассказа, повторяя части предложения из высказываний пациента. Форма и способ представления материала создают первое впечатление о личности пациента, выраженных, намеченных и скрытых ожиданиях, потребностях, желаниях. Важными средствами для понимания пациента являются как содержание беседы, так и процесс интервью (как пациент это говорит). Для особо тревожных пациентов имеет смысл сначала спросить о возрасте, семейном положении, жизненной ситуации. Это дает им возможность успокоиться и в дальнейшем более четко и конкретно отвечать на вопросы.

Четвертый шаг – уточняющие вопросы относительно представленных симптомов, где врач более структурировано оценивает жалобы пациента по 7 пунктам (четкие вопросы позволяют уточнить первоначальную гипотезу и получить информацию для диагностических и дифференциально-диагностических ограничений):

1. Начало и развитие симптомов в хронологическом порядке. Время начала, длительность, порядок появления, периодичность, наличие светлых промежутков.

2. Качественные характеристики: слова, прилагательные и метафоры, используемые для описания жалоб. В случае если пациент использует медицинский жаргон, типа «почечная колика», следует попросить описать его ощущения своими словами. Употребление терминов часто указывает на определенные психологические механизмы симптомообразования. Если пациент не в состоянии описать словами свои ощущения, имеет смысл попросить его сравнить свое состояние с тем, что с ним было раньше. Если больной не может найти подходящее слово, врачу следует предложить ему ряд прилагательных на выбор, без акцента на определенное слово, чтобы избежать косвенной суггестии.

3. Интенсивность – в данном случае следует учитывать степень утраты функции или сил, объем потерь и т.д. Врач должен обращать особое внимание на невербальное поведение пациента. Часто неконгруентность между вербально описываемой тяжестью страдания и невербальным поведением является признаком психического расстройства, как конверсионное расстройство или соматизированная депрессия.

4. Локализация – определение точной локализации жалоб и иррадиации ощущений.

5. Связь с другими жалобами.

6. Обстоятельства, при которых возникла симптоматика.

7. Обстоятельства, усиливающие и ослабляющие симптоматику.

Последние два пункта являются очень важными и могут дать ключевую информацию относительно симптомообразования и роли заболевания в системе отношений пациента, в частности, как способа патологической адаптации.

Шаги с пятого по восьмой включают сбор персонального, семейного анамнеза, психического развития, анамнеза социальных отношений. Следует внимательно относиться к ассоциациям и логическим построениям пациента, которые могут быть источником важной дополнительной информации. Анамнестические данные позволяют выяснить, в каких условиях пациент вырос, каково было отношение к болезненным проявлениям, к примеру, был ли это единственный способ получить внимание и заботу со стороны значимых других, каков был ранний опыт привязанности, как сформировался его настоящий образ жизни. При резком начале болезни должно стать очевидным, какие пусковые факторы жизни пациента стали патогенными и каковы были предпосылки патогенеза.

Девятый шаг – обобщение полученной информации и попытка ее системного анализа, могут задаваться открытые вопросы, и дальнейшая беседа согласовывается с полученной информацией.

Десятый шаг – пациент может

задать врачу вопросы, проясняющие характер его заболевания, совместно намечается план дальнейших диагностических и лечебных мероприятий.

Пропуски и пробелы в рассказе пациента также несут определенную ценность. Отсутствие определенных воспоминаний, трудности в понимании и адекватном ответе, раздражение в ответ на стандартные вопросы интервью могут быть обусловлены подлежащими интрапсихическими конфликтами. Примером этого может быть агрессивная реакция пациента вместо ожидаемого облегчения и снижения тревоги, когда врач, изучив результаты обследований, сообщает ему об отсутствии тяжелой органической патологии. Такое поведение будет свидетельствовать в пользу соматоформного расстройства и необходимости консультации психотерапевта.

Интегративный подход к сбору информации во время интервью полностью оправдывает себя. Полученные таким образом данные позволяют своевременно поставить правильный диагноз и убедиться так называемых «трудных» пациентов, в этиологии страданий которых большая роль принадлежит психосоциальным факторам от многолетнего хождения по врачам. ■

Список литературы находится в редакции.

Расстройства вегетативной нервной системы в практике терапевта: клинический обзор



Л.Б. Куанова
Корпоративный Фонд «University Medical Center» Назарбаев Университет,
г. Нур-Султан

Важная роль вегетативной нервной системы (ВНС) как регулятора всех систем организма не оспаривается, однако, применение вегетотропных препаратов в современных стратегиях клинической практики имеет лишь ограниченный охват.

ВНС может значительно влиять на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, включая, сердечные аритмии, ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатию, клапанные нарушения, диабет, инсульт. Так, диабет вызывает сердечно-сосудистую вегетативную невропатию. Диабетическая полинейропатия характеризуется диффузным поражением нервных волокон, входящих в состав различных нервов, и занимает ведущее место среди неврологических осложнений соматических заболеваний. Вегетативная невропатия сердца варьирует от 17 до 90% у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 1 и от 27,5 до 73% у пациентов с СД типа 2 [1, 2]. Наибольшую опасность, ассоциированную с риском смерти, представляют кардиальные нарушения, которые развиваются или усугубляются у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) при формировании цереброкордиального синдрома (ЦКС). По данным ряда исследований, ЦКС встречается в 78% при геморрагическом инсульте, в 15–51% – при ишемическом инсульте (ИИ) [3, 4]. В последние годы в кардиологии все чаще появляются сообщения о синдроме Такоцубо – преходящем

стресс-индуцированном состоянии, проявляющемся развитием острой сердечной недостаточности (СН). Синдром является формой острого и, как правило, обратимого течения СН. Он может быть одной из форм острого «катехоламинергического оглушения» миокарда, поскольку отсутствуют данные об острой коронарной окклюзии, которые позволили бы объяснить картину наблюдаемой временной дисфункции левого желудочка [5]. У пациентов с феохромоцитомой, в особенности при норадреналин-секретирующих феохромоцитомах, острый синдром такоцубо может быть результатом катехоламинового «шторма», аналогичного таковому после внезапной стрессовой ситуации. Очевидно, патология ВНС имеет разнообразные клинические черты с серьезными осложнениями.

ВНС является частью периферической нервной системы и регулирует физиологические процессы большинства органов без сознательного контроля. ВНС динамически контролирует реакцию организма на целый ряд внешних и внутренних раздражителей/стрессоров, обеспечивая физиологическую устойчивость организма [6]. В рамках фундаментальной работы Ханса Селье, две части ВНС – пара-

симпатическая (ПНС) и симпатическая (СНС) – взаимодействуют для контроля частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, сократимости миокарда, а также сужения и расширения кровеносных сосудов. Активация СНС сопровождается относительным торможением ПНС, что определяет концепцию «симпатовагального баланса» [7]. ВНС через симпатическую и парасимпатическую ветви обеспечивает мгновенный физиологический/адаптивный ответ, который вызывает немедленные изменения физиологического состояния посредством нервной иннервации органов-мишеней [6, 8]. Симпатические эффекты выходят от спинного мозга (от Th1 до L3), в то время как парасимпатические нейрональные клеточные тела присутствуют в ядрах III (ядра Эдингера Вестфала), VII, IX и X черепных нервов, а также в крестцовом отделе спинного мозга (S2–S4). Активация парасимпатической нервной системы приводит к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), а также к повышению тонуса желудочно-кишечного тракта, сокращению пузырного детрузора и миоу. Активация симпатической системы приводит к противопо-

ложным эффектам. Кортикостероидный контроль может модулировать работу ВНС через различные рецепторы по всему организму, включая барорецепторы. Считается, что вариабельность ЧСС в высокочастотной (ВЧ) полосе (т.е. от 0,15 до 0,4 Гц) преимущественно отражает парасимпатический тонус, тогда как вариабельность в низкочастотной (НЧ) (т.е. от 0,04 до 0,15 Гц) в основном определяется симпатической активностью. Соотношение низкочастотного сердечного ритма к высокочастотному отражает симпатовагальный баланс [9].

Идентификация определенных вегетативных триггеров при артериальной гипертензии, сердечных аритмиях, привела к идее пересмотра мероприятий по профилактике и лечению большого круга ССЗ. Озабоченность данным вопросом отражена в Заявлении научной позиции Комитета трансляционных исследований Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и получила название в 2017 году «Вегетативная нервная система как терапевтическая мишень при сердечной недостаточности» [10]. Высказано, что по-прежнему не хватает диагностического показателя, который можно было бы использовать в клинической практике на регулярной основе, и необходимы исследования для разработки новых, предпочтительно неинвазивных методов измерения активности СНС и ПНС. Доклинические и клинические исследования с целью оптимизации дозы лечения, доставки, выбора пациентов и мониторинга непосредственного «целевого» воздействия на СНС и/или ПНС помогают прояснить, где будет найден диапазон терапии ВНС, отдельные места в арсенале лечебных процедур для пациентов.

Сердечно-сосудистые заболевания и дисфункция ВНС

Сложный дисбаланс ВНС существует при острой и хронической сердечной недостаточности [11, 12]. Увеличение показателей СНС спо-

собствует вазоконстрикции, увеличивает агрегацию тромбоцитов и уменьшает фибринолиз, в то время как снижение ПНС приводит к снижению артериального давления и сердечного выброса. Эти патофизиологические изменения увеличивают риск тромбоза из-за вялого кровотока и коллапса артериальной стенки, а также риска последующих сердечно-сосудистых нарушений [13, 14]. Многочисленные исследования 24-часовых записей Холтера четко продемонстрировали, что длительное снижение показателей вариабельности сердечного ритма во временной и частотной областях (стандартное отклонение нормальных синусовых RR-интервалов, стандартное отклонение среднего значения нормальных интервалов RR во всех 5-минутных сегментах (мс), низкочастотная мощность, средние 5-минутные сегменты (мс²), среднее 5-минутное нормализованное отношение сегментов низких/высоких частот, сверхнизкочастотная мощность (мс²) присутствовали у выживших после инфаркта миокарда и коррелировали с плохим прогнозом, таким как смертность [13, 14]. Эти показатели ВНС снижаются на ранней стадии острого инфаркта миокарда, со значительным улучшением при благоприятном исходе [15, 16, 17, 18]. Популяционные исследования показали, что долгосрочный риск повторного инфаркта миокарда и связанный с этим потенциал для внезапной сердечной смерти зависят, главным образом, от стандартных атеросклеротических переменных и дезадаптации вегетативной нервной системы. Структурные и адаптивные характеристики таких взаимодействий определяют динамику и новую норму сердечного контроля, которая приводит к рецидивам инфаркта миокарда и/или нестабильной стенокардии. «Нейроадренергический» перегруз (т.е. гиперактивность СНС) является центральным компонентом этиологии ранней и пограничной гипертензии, а также устойчивой эссенциальной гипертензии [19, 20] как у мужчин, так и у женщин, у молодых

и пожилых людей. Гипертензия, гипергликемия и дислипидемия являются источниками хронического стресса [21].

Измененный баланс ПНС и СНС, влияние стресса и катехоламинов на нарушение гликемического контроля способствуют вовлечению в патофизиологию диабета [22, 23]. Weng и коллеги [24] демонстрируют, что снижение функции β -клеток связано с вегетативной невропатией у вновь диагностированных пациентов с диабетом 2 типа. Важно отметить, что они обнаружили, что парасимпатические нервы чаще и тяжелее поражаются, чем симпатические нервы на ранней стадии диабета 2 типа. Ослабленная активность ПНС способствует развитию инсулинорезистентности и диабета со значительным снижением всех параметров вариабельности сердечного ритма у пациентов с диабетом по сравнению с контролем [24, 25, 26].

Высокие уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина связаны с низкими значениями сердечного ритма, что свидетельствует о нарушении функции ВНС у лиц с дислипидемией [27, 28]. Артериальная ригидность связана с дегенеративным процессом, затрагивающим главным образом внеклеточный матрикс эластических артерий и высокое артериальное давление [29, 30]. В нормальном состоянии ВНС и эндотелий работают вместе, чтобы поддерживать тонус сосудов. Существует тонический баланс между высвобождением сосудорасширяющих факторов из эндотелия и сосудосуживающих факторов из симпатических нервных окончаний [31]. Артериальная ригидность связана с симпатовагальным дисбалансом, особенно с повышением симпатической активности. Изменения стенок сосудов активируют ряд сложных механизмов атеросклероза с сопутствующим развитием сердечно-сосудистых заболеваний [31, 32]. Атеросклероз ответствен за тромбоз и окклюзию крупных мозговых артерий (подтип атеросклероза крупных артерий), связан с

повышенным риском инсульта мелких сосудов (подтип лакунарного) и частично способствует эмболии (подтип кардиоэмболии).

Некоторые механизмы могут заключаться в том, что высокая активность СНС и повышение уровня катехоламинов влияют на воспалительный процесс, увеличивают поглощение ЛПНП, активируют бета- и/или альфа-адренергические рецепторы и, наконец, вызывают повреждение эндотелия, тромбообразование.

Мерцательная аритмия (МА) является одним из коронарных источников высокого риска для кардиоэмболического ишемического инсульта [33, 34]. Все виды фибрилляции предсердий, включая пароксизмальную, персистирующую и постоянную, связаны с примерно пятикратным повышением риска ишемического инсульта [35]. Гистологические исследования показали, что легочные вены (откуда возникают импульсы мерцательной аритмии) обильно иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервами. Исследование [36] показало, что спектральные холтеровские компоненты LF/HF (отношение низких частоты в диапазоне 0,04–0,15 Гц к HF – высоким частотам в диапазоне 0,15–0,4 Гц) увеличивались в течение предшествующих 24 часов, но резко снижались за 5 мин до начала МА, что может свидетельствовать о первичном увеличении СНС с последующим кратковременным преобладанием ПНС до начала МА [37, 38].

Цереброваскулярные осложнения, включая ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки, часто встречаются после кардиохирургических операций, особенно при трансплантации сердца. Частота возникновения инсульта возрастает с увеличением числа факторов риска дооперационного инсульта, таких как гипертония, диабет, курение, инсульт и сосудистые заболевания в анамнезе. Трансплантация сердца прерывает парасимпатические нейроны блуждающего нерва и внутренние постганглионарные симпатические нервные волокна,

идущие от звездчатых ганглиев к миокарду, что может вызвать дегенерацию аксонов Валлера и, таким образом, денервацию сердца [39]. Денервация сердца приведет к отсутствию парасимпатических связей, аномальному уровню катехоламинов и патологическим сердечно-легочным барорефлексам, к повышению частоты сердечных сокращений. Кроме того, хирургические операции на сердце часто вызывают МА с повышенным риском эмболических инсультов.

Вегетативная регуляция и ишемический инсульт

Поскольку повреждение центров вегетативного отдела почти неизбежно при острых цереброваскулярных заболеваниях, вегетативные нарушения являются важными последствиями инсульта. Механизм развития связан с разобщением передних отделов мозга (островок, поясная кора), оказывающих тормозное влияние на гипоталамус и стволовые структуры. Нарушение вегетативной функции, вероятно, является общей чертой у всех пациентов с ишемическим инсультом. Симпатическая гиперактивность может создавать угрозу жизни, осложняться внутричерепным кровоизлиянием, отеком мозга, сердечной недостаточностью, синдромом Такоцубо, нейрогенным отеком легких. При острых повреждениях мозга пароксизмы обычно возникают на первой неделе, но иногда наблюдаются спустя несколько недель.

Связь между дисфункцией ВНС и ишемическим инсультом является сложной и двунаправленной. Дисфункция ВНС может предсказать возникновение ишемического инсульта и, с другой стороны, ишемический инсульт как источник огромного стресса влияет на ВНС. Ишемический инсульт характеризуется симпатическим преобладанием. Результаты [40, 41] показали, что: 1) более выраженная сердечная недостаточность коррелировала с более высоким риском возникновения инсульта у взрослых; 2) у пациентов с ишемическим инсуль-

том независимо от стороны ишемии в головном мозге были нарушения ВНС и снижение вариаций сердечного ритма по сравнению с контролем; 3) определенная топография места инсульта, такая как инсульт правого полушария мозга, инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии и инсульт теменной или лобной доли, коррелировали с более высоким риском сердечной дисфункции, мерцательной аритмии (МА), повреждения миокарда, по сравнению с другими участками [42]; 4) острые клинически тяжелые инсульты из-за сильного стресса и выброса катехоламинов чаще вызывали сердечную дисфункцию по сравнению с лакунарными инсультами; и 5) снижение варибельности сердечного ритма (BCP) было связано с тяжестью инсульта, частотой ранних и поздних осложнений и смертностью [43, 44, 45].

Старение, психологический стресс и дисфункция ВНС

Вегетативная дисфункция у пожилых людей связана с несколькими основными признаками, связанными со старением, такими как потеря нейронов, потеря аксонных ветвей, изменения в нейротрансмиттерах и дегенеративные изменения в эффекторных органах, иннервируемых вегетативными нервами. Клинические симптомы, связанные со старением, такие как повышение артериального давления и снижение функции барорефлекса, связаны с относительно повышенным СНС и сниженной активностью ПНС, которые вызывают неадекватные вегетативные реакции на физиологические стрессоры [47, 48].

Высокие уровни хронического психологического стресса приводят к постоянной активации системы стресса с длительной секрецией медиаторов стресса, таких как катехоламины и кортизол, что в конечном итоге способствует активности СНС и подавляет активность ПНС. Эти данные указывают на более низкую сердечную вагальную активность у людей, которые вос-

принимают более высокий уровень психологического стресса.

Фармакологическое восстановление дисбаланса ВНС

Модуляция вегетативной нервной системы является жизненно важной терапевтической стратегией. Традиционно используемые бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бензодиазепины не исключают нежелательное воздействие на сердечно-сосудистую систему (синкопе, повышенный уровень холестерина в крови, кардиомиопатия, атриовентрикулярный блок, тромбоз, нарушения водно-минерального баланса (усиление мочеиспускания, гипокалиемия, гиперкальциемия, гематурия). Добиться прекращения или значительного урежения и смягчения кризов удается довольно быстро, но при попытке отменить препарат может наступить рецидив, поэтому необходима длительная многомесячная поддерживающая терапия.

Одним из патогенетически оправданных нейрометаболических препаратов, влияющих на уравнивание вегетативной дисавтономии, является Мексидол® – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

В работе [49] Мексидол® исследовали при лечении пациентов с нарушениями регуляции вегетативной нервной системы. После курсового применения препарата у обследованных достоверно уменьшалась выраженность вегетативных изменений: снижалась частота жалоб на склонность к покраснению лица, онемение или похолодание пальцев кистей и стоп, повышенную потливость, ощущение сердцебиения, «замирания», «остановку сердца», снижение работоспособности, быструю утомляемость, нарушения сна. В целом, после курсового приема препарата статистически достоверно увеличивалась доля больных с вегетативным равновесием (с 51 до 77%; $p < 0,05$) при одновременном уменьшении доли пациентов с симпатикотонией (с 31 до 11%; $p < 0,05$) и

ваготонией (с 17 до 11%; $p < 0,05$). Мексидол® приводил в норму вегетативный тонус и вегетативную реактивность, также стимулируя гуморальный иммунитет (увеличение синтеза IgM). Отсутствие соматических осложнений при лечении Мексидолом® позволяет считать назначение этого препарата наиболее оправданным у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, которым грозит развитие осложнений, с отягощенным анамнезом и нуждающихся в длительной реабилитации.

В ряде работ рассмотрено действие Мексидола в качестве компонента комплексной терапии совместно с антигипертензивными средствами у больных артериальной гипертонией и с сердечной недостаточностью. Показано, что применение Мексидола позволяет не только стабилизировать параметры психоневрологического статуса, но и достоверно улучшить показатели системной гемодинамики и реологические свойства крови [50, 51, 52, 53].

Сообщалось, что оптимизация активации парасимпатической нервной системы является нейропротективной как в доклинических моделях церебральной ишемии, так и в условиях нейрональной гипоксии *in vitro* [59, 60, 61]. В модели транзиторной очаговой церебральной ишемии у крыс Au et al. продемонстрировали, что стимуляция блуждающего нерва (ВНС) значительно уменьшает размер инфаркта и неврологический дефицит через 24 ч. после начала ишемии [62]. Предполагается, что механизмом антиишемического действия ВНС является снижение уровня внеклеточного глутамата после ишемии головного мозга [63, 64]. Бесспорно, модуляция ВНС является перспективным терапевтическим направлением в профилактике и лечении вегетативной дисфункции, связанной с инсультом.

Мексидол® обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Он оказывает вегетотропное, ней-

ропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное и другие действия. В результате хемореактного моделирования Мексидола выявлено [65], что данная молекула может проявлять комплексный нейропротективный эффект, обусловленный как прямым воздействием на нейроны (активация ацетилхолиновых и ГАМК_A-рецепторов, противовоспалительное, антиоксидантное действие), так и опосредованным (нормализация коагуляции крови, противодиабетический и антиатерогенный эффекты). Действительно, Мексидол® способен модулировать рецепторные комплексы мембран мозга, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию со специфическими лигандами и повышая концентрацию дофамина в головном мозге [66, 67]. Хемореактная методология – новейшее направление приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии.

Помимо антигипоксического и антиоксидантного действий, которыми обладает препарат, известно также его воздействие на рецепторные комплексы (бензодиазепиновый, GABA, ацетилхолиновый), что усиливает их способность связываться с лигандами, улучшая транспорт нейромедиаторов и синаптическую передачу. По данным проведенного ранее хемореактного анализа [65], молекула Мексидола имеет свойства: 1) агониста ацетилхолиновых и ГАМК_A-рецепторов; парасимпатомиметические и нейропротективные свойства Мексидола имеют непосредственное отношение к тому, что он может активировать ацетилхолиновые и ГАМК-рецепторы. Активация мускариновых рецепторов ацетилхолина приводит к стимуляции пути выживания нейронов ERK1/2, нормализует процессы пре- и постсинаптического возбуждения холинергических синапсов. Ингибирование M4-мускариновых рецепторов моле-

кулой Мексидола способствует ГАМКергической трансмиссии, что усиливает воздействие препарата на ГАМК-рецепторы. Хемореактомное моделирование показало, что Мексидол® может являться агонистом ацетилхолиновых рецепторов и ГАМК-рецепторов. Активация М3-мускариновых рецепторов приводит к стимуляции пути выживания нейронов (молекулярный каскад ERK1/2). Активация каскада ERK1/2 тормозит апоптоз нейронов, т.е. обуславливает нейропротекторный эффект [66]. Активация Мексидолом никотиновых рецепторов ацетилхолина типа D4E2 нормализует процессы пресинаптического и постсинаптического возбуждения холинергических синапсов, что также способствует нейропротекции (в частности, улучшает внимание). Активация ГАМК-рецепторов проявляет нейропротекторный эффект в моделях поражения нейронов бета-амилоидом и в моделях спонтанной гипертонии [67, 68]. Хемореактомный анализ также показал, что молекула Мексидола вмешивается в модуляцию серотонинергической и дофаминергической активности минимально, ввиду меньшего сродства Мексидола к этим рецепторам, т.о. Мексидол® не будет способствовать резким колебаниям настроения у пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами. Активация холинергической нейро-

трансмиссии вносит существенный вклад в нейропротекцию при ишемии и когнитивных расстройствах.

С этим действием связывают наличие у препарата дополнительных эффектов, которые расширяют сферу его клинического применения. Вегетотропные свойства Мексидола® обусловлены его выраженным ГАМК_A-модулирующим действием. Этот клинико-фармакологический эффект можно использовать у больных в состоянии острой или хронической недостаточности кровоснабжения мозга. С учетом патогенеза повреждений головного мозга при хронической ишемии мозга и необходимости практически постоянной коррекции ишемическо-гипоксических клеточных нарушений рекомендуется проведение регулярных поддерживающих курсов препаратом Мексидол® в дозе 250–500 мг/сут. внутривенно или внутримышечно в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 125–250 мг (по 1–2 таблетки) 3 раза в сутки от 2 месяцев.

Заключение

Терапия и диагностика вегетативного дисбаланса является трудоемкой и мультидисциплинарной задачей. Должная активация парасимпатической нервной системы оказывает широкий спектр нейропротективных механизмов, противостоящих кардиальной и церебральной ишемии. Некоторые из

экспериментальных методов активации ВНС, такие как стимуляция блуждающего нерва, являются инвазивными и могут быть не очень практичными для пациентов [69]. Лечение широкого круга терапевтических заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, АГ, тромбозы, врожденные пороки сердца и ревматические заболевания сердца, хроническая и острая ишемия мозга) не должно проходить изолированно, без учета вегетативного статуса. Современная интерпретация роли вегетативных нарушений рассматривает назначения вегетокорректоров (Мексидол®) длительными курсами для увеличения устойчивости жизненно важных тканей (миокард, вещество мозга). Парасимпатомиметические и нейропротективные свойства Мексидола связаны с непосредственной активацией ацетилхолиновых и ГАМК-рецепторов. Самое главное условие для максимального раскрытия терапевтического потенциала – последовательная терапия Мексидолом по 5 мл в/в капельно на физиологическом растворе 2 недели с последующим переходом на таблетированную форму по 1 таблетке 3 раза в день 2 месяца. Обширная доказательная база, демонстрирующая эффективность препарата как с терапевтической, так и с экономической точек зрения, позволяет с успехом применять Мексидол® в клинической практике. ■

Список литературы

1. Guan L., Wang Y., Claydon V.E. Autonomic Parameter and Stress Profile Predict Secondary Ischemic Events After Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *Stroke*. – 2019 Aug; 50 (8): 2007–2015.
2. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J. Diabetes Res.* – 2017; 53–74.
3. Басанцова Н.Ю., Шишкин А.Н., Тибкина Л.М. Цереброкardiaльный синдром и его особенности у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. – 2017. – №1.
4. Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Ишемический инсульт и вариабельность ритма сердца // Креативная кардиология. – 2008. – №1. – С. 93–102.
5. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B. et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J. Heart Fail.* – 2016 Jan; 18 (1): 8–27.
6. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* – 2009; 5 (7): 374–381.
7. Goyal R.K., Hirano I. The enteric nervous system. *N. Engl J. Med.* – 1996; 334 (17): 1106–1107.
8. Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* – 2014 Mar 14; 114 (6): 1004–21.
9. Benganem S., Mazeraud A., Azabou E., et al. Brainstem dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* – 2020; 24 (1): 5. Published 2020 January 6th.
10. Bilsen M. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J. Heart Fail.* – 2017 Nov; 19 (11): 1361–1378.

11. Curtis B.M., O'Keefe J.H. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc.* – 2002; 77 (1): 45–54.
12. Huikuri H.V., Stein P.K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis.* – 2013; 56 (2): 153.
13. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J. Intern Med.* – 2014; 276 (6): 618–32.
14. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* – 2012; 9 (6): 360–70.
15. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality acute myocardial infarction. *Am J. Cardiol.* – 1987; 59: 256–67.
16. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality myocardial infarction. *Circulation.* – 1992; 85 (1): 164–71.
17. Huikuri H.V., Raatikainen M.J.P., Moerch-Joergensen R., Hartikainen J., Virtanen V., Boland J., et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function an acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* – 2009; 30 (6): 689–98.
18. Jokinen V., Tapanainen J.M., Seppänen T., Huikuri H.V. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am J. Cardiol.* – 2003; 92 (8): 907.
19. Palatini P., Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* – 2009; 11 (3): 199–205.10.
20. Grassi G., Seravalle G., Bertinieri G., Turri C., Dell'Oro R., Stella M., et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J. Hypertens.* – 2000; 18: 587–93.10.
21. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and BHC ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* – 2014; 45 (7): 2160–236.
22. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin Invest.* – 2005; 115 (5): 1111–9.10.1172.
23. Schlaich M., Straznicki N., Lambert E., Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015; 3 (2): 148–58.10. (14)70033-6.
24. Mukerjee S., Lazartiges E. Next-generation tools for the study of *in vivo* autonomic regulation. *Neurosci Bull.* – 2019; 35: 113–123.
25. Tarvainen M.P., Laitinen T.P., Lipponen J.A., Cornforth D.J., Jelinek H.F. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes – effect of hyperglycemia and disease duration. *Front Endocrinol.* – 2014; 5 (AUG): 1–9. 10.3389.
26. Kudat H., Akkaya V., Sozen A., Salman S., Demirel S., Ozcan M., et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J. Int Med Res.* – 2006; 34 (3): 291–6. 10.1177.
27. Lambert E., Straznicki N., Sari C., Eikelis N., Hering D., Head G., et al. Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females. *Am J. Hypertens.* – 2013; 26: 250–6. 10.
28. Kimura T., Matsumoto T., Akiyoshi M., Owa Y., Miyasaka N., Aso T., et al. Body fat and blood lipids in postmenopausal women are related to resting autonomic nervous system activity. *Eur J. Appl Physiol.* – 2006; 97 (5): 542–7. 10.
29. AlGhatrif M., Strait J.B., Morrell C.H., Canepa M., Wright J., Elango P., et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension.* – 2013; 62 (5): 934–41. 10.1161.
30. Cecelja M., Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension.* – 2009; 54 (6): 1328–36. 10.1161.
31. Saini S., Saxena Y., Gupta R. Arterial compliance and autonomic functions in adult male smokers. *J. Clin Diagn Res.* – 2016; 10 (5): CC12–6.10.
32. Harvey R.E., Barnes J.N., Hart E.C.J., Nicholson W.T., Joyner M.J., Casey D.P. Influence of sympathetic nerve activity on aortic hemodynamics and pulse wave velocity in women. *Am J. Physiol Hear Circ Physiol.* – 2017; 312 (2): H340–6.10.1152.
33. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., Appel L.J., Braun L.T., Chaturvedi S., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* – 2011; 42 (2): 517–84.10.1161.
34. Riccio P.M., Klein F.R., Pagani Cassarà F., Muñoz Giacomelli F., González Toledo M.E., Racosta J.M., et al. Newly diagnosed atrial fibrillation linked to wake-up stroke and TIA: hypothetical implications. *Neurology.* – 2013; 80 (20): 1834–40.10.1212.
35. Perkiömäki J., Ukkola O., Kiviniemi A., Tulppo M., Ylitalo A., Kesäniemi Y.A., et al. Heart rate variability findings as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population. *J. Cardiovasc Electrophysiol.* – 2014; 25 (7): 719–24.10.
36. Jons C., Raatikainen P., Gang U.J., Huikuri H.V., Joergensen R.M., Johannesen A., et al. Autonomic dysfunction and new-onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic acute myocardial infarction: a CARISMA substudy. *J. Cardiovasc Electrophysiol.* – 2010; 21 (9): 983–90.10.
37. Bettoni M., Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* – 2002; 105: 2753–9.10.1161/01.
38. Acampa M., Lazzarini P.E., Guideri F., Tassi R., Martini G. Ischemic stroke BHC. *J. Stroke.* – 2016; 18 (2): 157–68.
39. Buendía Fuentes F., Martínez-Dolz L., Almenar Bonet L., Sánchez-Lázaro I., Navarro Manchón J., Sánchez-Gómez J.M., et al. Normalization of the heart rate. *BHC plant Proc.* – 2010; 42 (8): 3186–8.10.1016.
40. Colivicchi F., Bassi A., Santini M., Caltagirone C. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias acute ischemic stroke. *Stroke.* – 2005; 36 (8): 1710.



МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

Синдром вегетососудистой дистонии



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

-  синдром вегетативной дистонии;
тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;
-  астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок (таблетки);
-  воздействие экстремальных (стрессорных) факторов (таблетки).

Антистрессорное действие Мексидола® (таблетки) проявляется в нормализации: постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, циклов сон-бодрствование, нарушенных процессов обучения и памяти

Мексидол® снижает дистрофические и морфологические изменения в различных структурах головного мозга.

- ▶ ВЫЗЫВАЕТ УСИЛЕНИЕ КОМПЕНСАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ АЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА;
- ▶ АКТИВИРУЕТ ЭНЕРГОСИНТЕЗИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ;
- ▶ АНТИОКСИДАНТНОЕ, АНТИГИПОКСАНТНОЕ И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ;
- ▶ СПОСОБСТВУЕТ СОХРАНЕНИЮ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БИОМЕМБРАН, ТРАНСПОРТА НЕЙРОМЕДИАТОРОВ И УЛУЧШЕНИЮ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ;
- ▶ ПОВЫШАЕТ СОДЕРЖАНИЕ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ДОФАМИНА.



МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

*улучшает метаболизм
и кровоснабжение
головного мозга*



14
ДНЕЙ
раствор
для в/в или в/м введения,
50 мг/мл по 4-6 мл/день

таблетки,
по 1-2 таблетки (125-250 мг)
3 раза в день



2-6
НЕДЕЛЬ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл по 2 мл № 10 или 5 мл № 5. активное вещество: этилметилгидроксипиридина сукцинат – 50 мг/мл. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно). При инфузионном способе введения Мексидол® следует разводить в 0,9 % растворе натрия хлорида. Струйно Мексидол® вводят медленно в течение 5 - 7 мин, капельно — со скоростью 40 - 60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг. При острых нарушениях мозгового кровообращения Мексидол® применяют в первые 10 - 14 дней — внутривенно капельно по 200 - 500 мг 2 - 4 раза в сутки, затем внутримышечно по 200 - 250 мг 2 - 3 раза в сутки в течение 2 недель. При черепно-мозговой травме и последствиях черепно-мозговых травм Мексидол® применяют в течение 10 - 15 дней внутривенно капельно по 200 - 500 мг 2 - 4 раза в сутки. При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации Мексидол® следует назначать внутривенно струйно или капельно в дозе 200 - 500 мг 1 - 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем внутримышечно по 100 - 250 мг в сутки на протяжении последующих 2 недель. Для курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии Мексидол® вводят внутримышечно в дозе 200 - 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 - 14 дней. При легких когнитивных нарушениях у больных пожилого возраста и при тревожных расстройствах Мексидол® применяют внутримышечно в суточной дозе 100 - 300 мг в сутки на протяжении 14 - 30 дней. При открытоугольной глаукоме различных стадий в составе комплексной терапии Мексидол® вводят внутримышечно по 100 - 300 мг в сутки, 1 - 3 раза в сутки в течение 14 дней. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Во избежание возникновения побочных эффектов рекомендуется соблюдать режим дозирования и скорость введения препарата. Очень редко: анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивница; сонливость; головная боль, головокружение; понижение АД, повышение АД, тошнота, ощущение неприятного запаха, зуд, сыпь, гиперемия. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; острые нарушения функции печени и почек; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, период лактации. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противосудорожных средств (карбамазепина), противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг. активное вещество: этилметилгидроксипиридина сукцинат – 125 мг. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, по 125-250 мг 3 раза в сутки; максимальная суточная доза – 800 мг (6 таблеток). Длительность лечения – 2-6 нед. Максимальная суточная доза – 800 мг (6 таблеток). **ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, КОТОРЫЕ ПРОЯВЛЯЮТСЯ ПРИ СТАНДАРТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛП И МЕРЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ПРИНЯТЬ В ЭТОМ СЛУЧАЕ:** Очень редко: ангионевротический отек, крапивница; сонливость; головная боль; сухость во рту; тошнота; боль, жжение и дискомфорт в эпигастральной области; изжога; метеоризм; диарея; сыпь, зуд, гиперемия. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; острые нарушения функции печени и почек; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Larr-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность и период лактации. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Мексидол® сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний. Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противосудорожных средств и противопаркинсонических средств. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

PK-ЛС-5N®016317 от 12.11.2015 г. до 12.11.2020 г. PK-ЛС-5N®015745 от 22.04.2015 г. до 22.04.2020 г. PK-ЛС-5N®015744 от 22.04.2015 г. до 22.04.2020 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®**

САМОЛЕЧЕНИЕ ОПАСНО ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

ООО «ВЕКТОРФАРМ»

Представительство ООО «Векторфарм» в Республике Казахстан:
050009, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 165Б, БЦ «МТС», 8 этаж, оф. 812.
Тел./факс: +7 (727) 349 59 88, e-mail: info-kz@vektorpharm.ru

41. Micieli G., Cavallini A. The autonomic nervous system and ischemic stroke: a reciprocal interdependence. *Clin Auton Res.* – 2008; 18 (6): 308–17.10.1007.
42. Fyfe-Johnson A.L., Muller C.J., Alonso A., Folsom A.R., Gottesman R.E., Rosamond W.D., et al. Heart rate variability and incident stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke.* – 2016; 47 (6): 1452–8.10.
43. Scheitz J.F., Erdur H., Haeusler K.G., Audebert H.J., Roser M., Laufs U., et al. Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Stroke.* – 2015; 46 (5): 1196–201.10.
44. Yperzele L., van Hooff R.J., Nagels G., De Smedt A., De Keyser J., Brouns R. Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review. *Int J. Stroke.* – 2015; 10 (6): 796–800.
45. Grf B., Gasecki D., Rojek A., Boutouyrie P., Nyka W., Laurent S., et al. Heart rate variability and functional outcome in ischemic stroke: a multiparameter approach. *J. Hypertens.* – 2013; 31 (8): 1629–36.10.
46. Schmidt J.M., Sow D., Crimmins M., Albers D., Agarwal S., Claassen J., et al. Heart rate variability for preclinical detection of secondary complications subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* – 2014; 20 (3): 382–9.10.
47. Marigold J.R.G., Arias M., Vassallo M., Allen S.C., Kwan J.S. Autonomic dysfunction in older people. *Rev Clin Gerontol.* – 2010; 21 (1): 28–44.10.1017.
48. Collins K.J. Aging, disease and the autonomic nervous system. *Rev Clin Gerontol.* – 1997; 7 (2): 119–26.10.
49. Campbell J., Ehler U. Acute psychosocial stress: does the emotional stress response correspond with physiological responses? *Psychoneuroendocrinology.* – 2012; 37 (8): 1111–34.10.1016/.
50. Kemeny M.E. The psychobiology of stress. *Curr Dir Psychol Sci.* – 2003; 12 (4): 124–9.10.
51. Booth J., Connelly L., Lawrence M., Chalmers C., Joice S., Becker C., et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurol.* – 2015; 15: 233.
52. Dishman R.K., Nakamura Y., Garcia M.E., Thompson R.W., Dunn A.L., Blair S.N. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int J. Psychophysiol.* – 2000; 37: 121–33.10.1016.
53. Тепаев Д.В. Исследование возможности фармакологической коррекции Мексидолом вегетативных и иммунных нарушений у лиц с признаками вегетативных изменений. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006; 1: 86–90.
54. Voronina T.A. Mexidol: main effects, mechanism of action, application. – М., 2004; 16 p. Russian (Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. – М., 2004; 16 с).
55. Lutsky M.A. Oxidative stress and antioxidant therapy. *Atmosphere. Nervous diseases.* – 2007; 3: 15–20. Russian (Луцкий М.А. Окислительный стресс и терапия антиоксидантами. Атмосфера. Нервные болезни. – 2007; 3: 15–20).
56. Sadchikov D.V., Kulikova T.N., Lopatin I.V., et al. Mexidol in the treatment of critical conditions. – Saratov, 2005; 8 p. Russian (Садчиков Д.В., Куликова Т.Н., Лопатин И.В. и др. Мексидол в терапии критических состояний. – Саратов, 2005; 8 с).
57. Medvedeva L.A. Application of Mexidol in the treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Neuralgic of psychiatrist.* – 2002; 4: 38–41. Russian (Медведева Л.А. Применение Мексидола в терапии дисциркуляторных энцефалопатий. Неврол. психиат. – 2002; 4: 38–41).
58. Верткин А.Л. Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016; 15 (2): 69–78.
59. Кэссиди Дж.М., Крамер С.К. Спонтанные и терапевтически индуцированные механизмы функционального восстановления после инсульта. *Transl Stroke Res.* – 2017; 8: 33–60.
60. Чейю С., Якоб А., Ву Р., Чжоу М., Коппа Г.Ф., Ван П. Парасимпатическая нервная система в поисках терапии инсульта. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2011; 31: 1187–1195.10.
61. Эгава Н., Лок Дж., Васидо К., Арай К. Механизмы повреждения и восстановления аксонов после повреждения центральной нервной системы. *Transl Stroke Res.* – 2017; 8: 14–21.
62. Ау I., Sorensen A.G., Ау Н. Стимуляция блуждающего нерва уменьшает размер инфаркта при фокальной ишемии головного мозга у крыс: маловероятная роль для мозгового кровотока. *Brain Res.* – 2011; 1392: 110–115.
63. Миямото О., Пан Дж., Сумитани К., Неги Т., Хаясида Ю., Итано Т. Механизмы антиишемического эффекта стимуляции блуждающего нерва в гиппокампе песчанок. *Neuroreport.* – 2003; 14: 1971–1974.
64. Shimamura N., Katagai T., Kakuta K., Matsuda N., Katayama K., Fujiwara N., et al. Реабилитация и нейронная сеть после инсульта. *Transl Stroke Res.* – 2017; 8: 507–514.
65. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2017; 117 (1–2): 75–83. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Fedotova L.E. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2017; 117 (1–2): 75–83. (In Russ.)].
66. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2017; 117 (1–2): 75–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>
67. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание N3 диазепам в мозге инбредных мышей. *Химико-фармацевтический журнал.* – 1987; 2: 134–137.
68. Mukerjee S., Lazartiges E. Next-generation tools for the study of *in vivo* autonomic regulation. *Neurosci Bull.* – 2019; 35: 113–123.
69. Cheng Z.J., Wang R. & Chen Q.H. *Neurosci. Bull.* – 2019; 35: 1.

Виртуальная реальность улучшает качество жизни пациентов с деменцией

По мере старения населения планеты наблюдается неуклонное увеличение количества пациентов с деменцией. Подобные тенденции обусловили исследовательский интерес к поиску и разработке терапевтических и реабилитационных вмешательств, направленных на поддержку людей с ограниченными возможностями, у которых отмечается деградация когнитивных функций в результате деменции. Эффективная терапия деменции до настоящего времени не разработана. Поэтому воздействие благополучию и улучшению качества жизни лиц с ограниченными возможностями, особенно в учреждениях длительного пребывания, считается наиболее оптимальной и приоритетной мерой эффективной помощи людям с деменцией.

Комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества жизни, среди прочего, может включать как можно более длительное сохранение возможности выбора и индивидуального принятия решений, автономии пациента, а также оберегание права людей с ограниченными возможностями поддерживать свой образ жизни и индивидуальность, включая участие в значимых мероприятиях и поддержку социальных сетей.

В данном аспекте в ряде исследований изучены различные технологии помощи людям с ограниченными возможностями в долгосрочной перспективе. В исследовании, материалы которого были озвучены учеными Кентского университета (University of Kent), Великобритания, и Университета Киото Санге (Kyoto Sanguo University), Япония, на конференции, посвященной вопросам человеческого фактора и вычислительных систем и прошедшей в Глазго 4–9 мая 2019 г. (Conference on Human Factors in Computing Systems, Glasgow, Scotland, UK), Шотландия, Великобритания, были описаны возможности применения технологий виртуальной реальности для улучшения качества жизни людей с умеренной и тяжелой степенью деменции, проживающих в закрытой клинике психиатрического профиля. Результаты представленной работы демонстрируют потенциал технологии виртуальной реальности как виртуальной альтернативы опыту, вероятность которого может быть труднодоступна или исключена для лиц с ограниченными возможностями.

Виртуальная альтернатива новым впечатлениям жизни и воскрешение прежних воспоминаний

Клиническое наблюдение было проведено в закрытой психиатрической клинике «St. Andrew's Healthcare» в Нортгемптоне, Великобритания. В исследовании приняли участие 8 пациентов в возрасте от 41 до 88 лет с установленным диагнозом деменции, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона. Каждому пациенту была предоставлена возможность использовать гарнитуру виртуальной реальности для «посещения» одной из пяти виртуальных сред – собора, леса, песчаного пляжа, каменистого пляжа и сельской местности. В целом было проведено 16 сессий, после чего были проанализированы отзывы, полученные непосредственно от пациентов и их опекунов.

По словам исследователей, основным достижением проведенного курса сессий стало то, что применение технологии виртуальной реальности позволило воскресить воспоминания прежних лет жизни, предоставив новые стимулы и впечатления, трудно достижимые из-за ограничений в состоянии здоровья человека или недоступные в безопасной среде его проживания. Более того, эти воспоминания не только обеспечили положительную психическую стимуляцию для пациентов, но и помогли лицам, осуществляющим уход за ними, узнать больше о прежней жизни опекаемых людей, тем самым улучшив их социальное взаимодействие.

Кроме того, несколько недель спустя на занятии арт-терапией один из пациентов, принявший участие в клиническом исследовании, сказал: «Это было великолепно!». Исследователи предположили, что виртуальный опыт, полученный этим человеком, оказал положительное влияние на его настроение и мотивацию участвовать в художественной сессии. Наряду с этим отдельные пациенты также демонстрировали свой собственный выбор в ходе клинического исследования, при этом некоторые из них стремились исследовать различные виртуальные среды в течение сеанса, тогда как другие неоднократно изучали одну и ту же среду.

Перспективы развития и клинического применения

В заключение авторы работы отметили, что для достоверного обоснования полученных результатов необходимо проведение более масштабных исследований. Однако и предварительные данные убедительно демонстрируют огромный потенциал технологий виртуальной реальности в сфере реабилитации людей с ограниченными возможностями. Исследователи подчеркнули очевидность того, что технологии виртуальной реальности имеют множество позитивных преимуществ как для пациентов с деменцией, так и их семей и лиц, осуществляющих уход, обеспечивая более высокое и более удовлетворительное качество жизни, чем это возможно в условиях ограничений. Перспективу развития в данном направлении исследователи видят в разработке индивидуализированных виртуальных сред, симулирующих для отдельного человека привычную и родную ему среду, например, свой дом или любимое место. ■

Н.А. Савельева-Кулик
Редакция «Украинского
медицинского журнала».
www.umj.com.ua

Семь принципов лечения вестибулярного головокружения и результаты исследования

М.В. Замерград^{1,2}, В.А. Парфенов³, Э.И. Мацнев⁴, С.В. Морозова³, О.А. Мельников², Е.Э. Сигалева⁴, Л.М. Антоненко³

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

² АНО «Гута-Клиник», г. Москва

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

⁴ ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем», г. Москва

Вестибулярное головокружение (ВГ) относится к числу наиболее распространенных синдромов: ежегодно его испытывают около 5% людей [1]. Распространенность ВГ увеличивается с возрастом. Женщины страдают вестибулярными расстройствами в 2–3 раза чаще мужчин. Наиболее распространенными причинами ВГ являются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярная мигрень, вестибулярный нейронит, инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА). ВГ, как правило, сопровождается выраженной неустойчивостью, а также тошнотой и рвотой. Приступы ВГ тяжело переносятся пациентами, а тревога и ожидание новых приступов нередко приводят к формированию эмоциональных расстройств, затрудняющих вестибулярную компенсацию. Все это делает особенно актуальным использование и поиск наиболее эффективных методов купирования ВГ.

Выбор современных методов лечения ВГ достаточно широк. При этом эффективное лечение основывается на установлении причины вестибулярных нарушений. В нашей стране нередко переоценивается вклад в ВГ цереброваскулярной патологии, артериальной гипертонии или заболеваний шейного отдела позвоночника. Между тем проведенные в последние годы крупные исследования показывают, что наиболее распространенными причинами головокружения могут быть и другие заболевания: расстройства периферического вестибулярного анализатора (ДППГ, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит) и мигрень.

Семь принципов повышения эффективности лечения ВГ

1. В острейшем периоде ВГ показаны вестибулярные супрессанты. К классическим вестибулярным супрессантам относятся антигистаминные средства и бензодиазепины. Кроме них могут приме-

няться и некоторые другие препараты: блокаторы кальциевых каналов и ацетиллейцин.

Антигистаминные средства. При ВГ эффективны только те H₁-блокаторы, которые проникают через гематоэнцефалический барьер. К таким препаратам относятся дименгидриат (50–100 мг 2–3 раза в сутки), прометазин (25 мг 2–3 раза в сутки внутрь или внутримышечно), дифенгидрамин (25–50 мг внутрь 3–4 раза в сутки или 10–50 мг внутримышечно) и меклозин (25–100 мг/сут. внутрь) [2, 3]. Побочные эффекты вестибулярных супрессантов включают сонливость, сухость во рту, спутанность сознания.

Бензодиазепины. Тормозным медиатором вестибулярной системы является ГАМК, а бензодиазепины усиливают тормозные влияния ГАМК, чем и объясняется эффект этих препаратов при ВГ. Бензодиазепины даже в небольших дозах значительно уменьшают головокружение и связанную с ним тошноту и рвоту. Риск формирования лекарственной зависимости, побочные эффекты

(сонливость, увеличение риска падений, снижение памяти), а также замедление вестибулярной компенсации ограничивают их использование при вестибулярных расстройствах. Чаще назначают лоразепам, который в низких дозах (например, 0,5 мг 2 раза в сутки) редко вызывает лекарственную зависимость и может использоваться сублингвально (в дозе 1 мг). Диазепам в дозе 2 мг 2 раза в сутки также может эффективно уменьшать ВГ. Клоназепам менее изучен в качестве вестибулярного супрессанта, но, по-видимому, не уступает по эффективности лоразепаму и диазепаму. Обычно его назначают в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки. Бензодиазепины длительного действия, например, феназепам, при ВГ неэффективны [4]. Недавно проведенное сравнительное исследование эффективности лоразепама и прометазина продемонстрировало большую эффективность последнего в качестве препарата для купирования ВГ [5].

Другие вестибулярные супрессанты. К менее распространенным вестибулярным супрессантам от-

носятся ацетиллейцин и блокаторы кальциевых каналов. Эффективность ацетиллейцина (в настоящее время не зарегистрирован в Российской Федерации) обусловлена его взаимодействием с фосфолипидами клеточных мембран и способностью регулировать мембранный потенциал нейронов вестибулярных ядер и клеток Пуркинье [6]. Блокаторы кальциевых каналов – нимодипин, верапамил, флунаризин (не зарегистрирован в Российской Федерации) и циннаризин – блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы нейронов лабиринта внутреннего уха. Эти препараты уступают по эффективности антигистаминным средствам и бензодиазепинам [7]. Иногда в качестве вестибулярных супрессантов применяют антихолинэргические средства (скополамин, платифиллин). Эти препараты тормозят активность центральных вестибулярных структур, уменьшая тем самым головокружение [3]. Однако некоторые побочные эффекты этих лекарственных средств, в частности сонливость и нарушение зрения вследствие расстройства аккомодации, накладываясь на вестибулярные симптомы, в ряде случаев лишь ухудшают состояние пациентов, что существенно ограничивает их применение в последнее время. В результате эти препараты чаще применяются для профилактики укачивания, а не для лечения ВГ.

2. Противорвотные средства усиливают и дополняют эффект вестибулярных супрессантов в остром периоде ВГ. Они не влияют на выраженность ВГ, но уменьшают часто сопровождающие его вегетативные симптомы: тошноту и рвоту. К наиболее распространенным противорвотным средствам относятся фенотиазины, в частности прохлорперазин (5–10 мг 3–4 раза в сутки). Метоклопрамид (10 мг внутримышечно) и домперидон (10–20 мг 3–4 раза в сутки, внутрь) – блокаторы периферических D_2 -рецепторов – нормализуют моторику желудочно-кишечного тракта и тем самым также оказывают противорвотное действие [8]. Ондансетрон – блокатор серотониновых 5-HT₃-рецепторов – также уменьшает рвоту при вестибуляр-

ных расстройствах [9]. Побочными эффектами противорвотных средств являются сухость во рту, сонливость, экстрапирамидные расстройства.

3. Длительность приема вестибулярных супрессантов и противорвотных средств не должна превышать 2–3 сут. Вестибулярные супрессанты и противорвотные средства угнетают ЦНС и таким образом замедляют вестибулярную компенсацию [10, 11]. Исследования на животных показали, что такие препараты, как фенobarбитал, хлорпромазин, диазепам и антагонисты АКТГ, замедляют вестибулярную компенсацию и задерживают восстановление [12]. Эти данные послужили поводом рекомендовать ограничение приема вестибулярных супрессантов при остром ВГ (2–3 дня). Причем и этот срок по возможности сокращают. На практике поводом для отмены вестибулярных супрессантов становится прекращение рвоты. Вместо вестибулярных супрессантов назначают вестибулярную гимнастику и препараты, стимулирующие центральную вестибулярную компенсацию.

4. Вестибулярная гимнастика стимулирует вестибулярную компенсацию и ускоряет восстановление. Среди методов лечения заболеваний вестибулярной системы реабилитация занимает особое место. Причины этого несколько, прежде всего – ее высокая эффективность и иногда отсутствие серьезной альтернативы со стороны медикаментозной терапии. В результате сегодня, в соответствии с международными рекомендациями, вестибулярная гимнастика занимает едва ли не основное место в комплексном лечении практически любого заболевания вестибулярной системы, будь то центральная или периферическая вестибулопатия.

Гимнастика при вестибулярных расстройствах складывается из четырех групп упражнений: для стабилизации зрения, на тренировку постуральной устойчивости и походки, на сенсорное замещение и на габитуацию. Вестибулярная гимнастика должна начинаться как можно раньше (не позднее 1-й недели заболевания) [13]. Перенос сроков на-

чала реабилитации на более позднее время, скорее всего, замедлит вестибулярную компенсацию и продлит сроки нетрудоспособности. Помимо раннего начала, существует еще несколько правил вестибулярной реабилитации, способных повысить ее эффективность: не использовать однообразные упражнения и подбирать их с учетом потребностей повседневной активности пациентов, учитывать когнитивные функции пациента и сопутствующие заболевания, влияющие на равновесие, принимать меры для снижения тревоги и депрессии, поскольку эти состояния затрудняют вестибулярную компенсацию [14].

5. Эффективность вестибулярной гимнастики можно повысить с помощью препаратов, стимулирующих вестибулярную компенсацию. Некоторые вещества обладают свойством стимулировать центральную вестибулярную компенсацию. Исследования на животных показали, что амфетамин, кофеин и АКТГ ускоряют вестибулярную адаптацию [12]. Среди лекарственных средств способность стимулировать вестибулярную компенсацию обнаружена у бетагистина дигидрохлорида (бетасерк), пирацетама и экстракта гинкго билоба [15–17]. Эффективность этих лекарственных средств обусловлена их влиянием на нейропластичность ЦНС и в некоторых случаях подтверждена не только экспериментальными, но и клиническими исследованиями. Так, результаты плацебо-контролируемого исследования [17] показали, что бетагистина дигидрохлорид в 3 раза ускоряет наступление эффектов вестибулярной реабилитации у пациентов с односторонней прогрессирующей периферической вестибулопатией, возникшей вследствие лабиринтэктомии при болезни Меньера.

Продолжительность применения этих препаратов до конца не ясна, по-видимому, определяется характером вестибулярного повреждения и, следовательно, ожидаемыми сроками вестибулярной компенсации. Если при односторонней периферической вестибулопатии компенсация наступает ориентировочно через 2 мес., то при двусторонней, а так-



же при центральных вестибулярных расстройствах – значительно медленнее: в течение нескольких месяцев или лет [18].

6. Патогенетически обоснованное лечение основывается на выяснении причины ВГ. Высокая частота диагностических ошибок при ВГ, возникающих вследствие переоценки роли сосудистых и цервикогенных механизмов в развитии вестибулярной дисфункции, существенно снижает эффективность лечения головокружения в целом. Следствием неадекватной диагностики становится широкое использование вазоактивных и ноотропных препаратов, значение которых в лечении наиболее распространенных причин ВГ (периферические вестибулярные расстройства и вестибулярная мигрень) невелико. Вместе с тем возможности патогенетически обоснованного медикаментозного и немедикаментозного лечения вестибулярных заболеваний расширились в последнее время в связи с появлением новых лекарственных средств и усовершенствованием вестибулярной гимнастики.

Лечение ДППГ главным образом заключается в использовании лечебных репозиционных маневров. Маневры разработаны для лечения каналолитиаза различных полукружных каналов; эффективность их высока и приближается к 100%. Медикаментозное или хирургическое лечение ДППГ в большинстве случаев не требуется [19].

Лечение болезни Меньера состоит из нескольких этапов. На первом этапе применяются консервативные подходы, которые сводятся к бессолевой диете, использованию диуретиков и бетагистина дигидрохлорида. Если в течение полугода результатов достичь не удастся и приступы ВГ продолжаются, проводят транстимпанальные инъекции кортикостероидов или гентамицина. Наконец, если и эти мероприятия неэффективны, прибегают к хирургическому лечению – лабиринтэктомии, или селективной нейрэктомии вестибулярной части преддверно-улиткового нерва [20–23].

Лечение вестибулярного нейронита сводится к использованию сим-

птоматических средств (вестибулярных супрессантов и противорвотных препаратов) в остром периоде заболевания с последующим подбором упражнений вестибулярной реабилитации в сочетании с препаратами, стимулирующими вестибулярную компенсацию [24].

При вестибулярной мигрени для профилактики приступов головокружения назначают те же препараты, что и при обычной мигрени: β -адреноблокаторы (пропранолол или метопролол), антидепрессанты (трициклические или СИОЗС), противоэпилептические препараты (например, топирамат, ламотриджин или препараты вальпроевой кислоты), блокаторы кальциевых каналов (например, флунаризин). Для купирования приступов вестибулярной мигрени, помимо вестибулярных супрессантов и противорвотных средств, используют триптаны и НПВС [25, 26].

Для лечения центральных вестибулярных расстройств, которые возникли, например, вследствие инсульта, травмы или РС, используют симптоматические средства, направленные на уменьшение осциллопии и неустойчивости [27]. Среди таких препаратов – баклофен, мемантин, габапентин, аминопиридин, ацетиллейцин [28].

7. По данным исследования VIRTUOSO, бетагистина дигидрохлорид может уменьшать частоту приступов ВГ вне зависимости от причины их возникновения. Бетагистин впервые был зарегистрирован в Канаде в 1968 г. и с тех пор широко применяется во всем мире для лечения заболеваний, проявляющихся ВГ. Бетагистин является сильным антагонистом H_3 -рецепторов и слабым агонистом H_1 -рецепторов [29]. Воздействуя на H_1 -рецепторы внутреннего уха, бетагистин оказывает выраженное сосудорасширяющее действие [30]. Уменьшение количества приступов головокружения при лечении бетагистином обусловлено, по-видимому, увеличением тока крови во внутреннем ухе, что снижает в нем повышенное эндолимфатическое давление, восстанавливая баланс между продукцией и обратным всасыванием эндолимфы

[31]. Кроме того, в различных исследованиях на животных показано, что бетагистин способен улучшать вестибулярную компенсацию, проявляя прямое гистаминергическое действие; препарат ускоряет высвобождение и метаболизм гистамина, блокируя пресинаптические гистаминовые рецепторы H_3 (в вестибулярных и туберомамиллярном ядрах) [30].

Клиническая эффективность бетагистина оценивалась в нескольких исследованиях. При этом в ряде исследований эффективность бетагистина была подтверждена [17, 32, 33], тогда как по результатам других не отличалась от эффективности плацебо [34].

Целью недавно завершившейся международной наблюдательной программы VIRTUOSO была оценка эффектов применения бетагистина дигидрохлорида (бетасерк) в дозе 48 мг/сут. в форме таблеток в рутинной клинической практике у амбулаторных пациентов с ВГ. При этом не только оценивался общий клинический ответ в течение периода терапии, но и отсроченные эффекты лечения, определяемые по частоте приступов ВГ в течение 2 мес. после завершения приема бетагистина [35].

Дизайн исследования

Исследование представляло проспективную многоцентровую несравнительную постмаркетинговую наблюдательную программу, в которой принимали участие 23 медицинских центра и 309 пациентов; 305 пациентов завершили наблюдательную программу. В программу включались пациенты, которым бетагистин назначался в соответствии с инструкцией по применению препарата и клиническими рекомендациями по лечению заболевания, проявляющегося приступообразным ВГ. Бетагистин назначался в дозе 48 мг/сут. Лечение продолжалось 1–2 мес.; период наблюдения после прекращения лечения составил 2 мес.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, страдающие приступообразным ВГ известной или неизвестной этиологии, которым было назначено лечение препаратом бетасерк (бета-

гистина дигидрохлорид) в суточной дозе 48 мг. Все пациенты давали согласие на использование и обработку персональных данных. Включаемые в программу пациенты не могли принимать бетагистин 5 и более дней до оформления письменного согласия и включения в исследование.

В качестве критериев эффективности лечения оценивались количество и доля пациентов с клиническим ответом на момент завершения терапии в ходе наблюдения в рамках программы, при оценке по шкале тяжести ВГ и клинического ответа (SVVSLCRE). Кроме того, выявляли изменение частоты эпизодов ВГ на момент завершения терапии в ходе наблюдения в рамках программы по сравнению с визитом включения среди пациентов, получавших лечение бетагистина дигидрохлоридом. Также оценивался общий клинический ответ отдельно по оценке врача и пациента, определяемый по 4-балльной шкале, где 4 – выраженное улучшение, 3 – значительное улучшение, 2 – незначительное улучшение и 1 – ухудшение. Анализировалось изменение частоты эпизодов ВГ в течение 2 мес. после окончания терапии по сравнению с завершением периода терапии. Наконец, на фоне лечения определялся регресс связанных с головокружением симптомов (звон в ушах, нарушение слуха, тошнота, рвота, слабость и головная боль) по мнению врача и пациента.

Результаты исследования

Клиническая эффективность лечения по шкале SVVSLCRE оценивалась как значительное улучшение, выраженное улучшение или очень выраженное улучшение в 74,1% случаев ($p < 0,001$). Количество присту-

пов головокружения в месяц на фоне приема бетагистина сократилось в среднем с 8,0 до 3,0 ($p < 0,001$). За период 2-месячного наблюдения после прекращения приема препарата количество приступов продолжало снижаться до полного исчезновения к концу 1-го месяца наблюдения ($p < 0,001$). Этот эффект сохранялся и к концу 2-го месяца наблюдения.

Общий клинический ответ на лечение бетагистином (к концу 2-го месяца приема препарата) по мнению врача оценивался как выраженное улучшение или значительное улучшение в 94,4% случаев, а по мнению пациента – в 95,4% случаев.

Бетагистин оказывал влияние и на сопутствующие головокружению симптомы. Эффективность лечения сопутствующих симптомов оценивалась как выраженное улучшение или значительное улучшение в 71,4% случаев к концу 1-го месяца приема препарата и в 90,5% случаев к концу 2-го месяца по мнению и врача, и пациента.

Наблюдательная программа продемонстрировала высокую безопасность бетагистина дигидрохлорида и низкую частоту побочных эффектов. Лишь один пациент досрочно выбыл из исследования по причине отсутствия эффективности лечения и нарастания частоты приступов головокружения. Серьезных НЯ зарегистрировано не было.

Таким образом, наблюдательная программа VIRTUOSO подтверждает результаты ранее проведенных исследований, которые свидетельствовали об эффективности бетагистина в дозе 48 мг/сут. при ВГ. Исследование продемонстрировало значимое снижение частоты приступов ВГ вне зависимости от этиологии за-

болевания. Важным результатом исследования стало обнаружение отсроченного эффекта лечения бетагистином: количество приступов продолжало снижаться в течение 2 мес. после прекращения приема препарата. Этот результат может косвенно свидетельствовать в пользу стимуляции под влиянием бетагистина центральной вестибулярной компенсации. Низкая частота побочных эффектов подтверждает хорошую переносимость и высокую безопасность бетагистина. Все эти данные позволяют рекомендовать включение бетагистина дигидрохлорида (бетасерк) в комплексную терапию различных заболеваний, проявляющихся ВГ, среди которых не только болезнь Меньера, но и другие расстройства периферических или центральных отделов вестибулярного анализатора.

В целом, при соблюдении перечисленных выше принципов, лечение заболеваний, проявляющихся ВГ, может быть достаточно эффективным. Перспективным представляется поиск вестибулярных супрессантов, не подавляющих вестибулярную компенсацию, усовершенствование методов патогенетически обоснованной терапии и проведение клинических исследований, направленных на подтверждение эффективности существующих вариантов лечения, а также поиск способов стимуляции вестибулярной компенсации при различных периферических и центральных вестибулярных расстройствах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об участии в наблюдательном исследовании VIRTUOSO, спонсируемом компанией «Эбботт». ■

Список литературы

1. Neuhauser H.K., Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol.* – 2009; 29 (5): 473–481.
2. Hain T.C., Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo. *CNS Drugs.* – 2003; 17 (2): 85–100.
3. Chabbert C. Principles of vestibular pharmacotherapy. *Handb Clin Neurol.* – 2016; 137: 207–218. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00014-5>
4. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer; 2000.
5. Amini A., Heidari K., Asadollahi S., Habibi T., Shahrami A., Mansouri B., Kariman H. Intravenous promethazine versus lorazepam for the treatment of peripheral vertigo in the emergency department: A double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *J. Vestib Res.* – 2014; 24 (1): 39–47. <https://doi.org/10.3233/VES-130506>
6. Ferber-Viart C., Dubreuil C., Vidal P.P. Effects of acetyl-DL-leucine in vestibular patients: a clinical study following neurectomy and labyrinthectomy. *Audiol Neurootol.* – 2009; 14 (1): 17–25. <https://doi.org/10.1159/000148206>
7. Kalla R., Teufel J., Feil K., Muth C., Strupp M. Update on the pharmacotherapy of cerebellar and central vestibular disorders. *J. Neurol.* – 2016; 263 (1): 24–29. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7987-x>



8. Barone J.A. Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist. *Ann Pharmacother.* – 1999; 33: 429–440.
9. Venail F., Biboulet R., Mondain M. A protective effect of 5-HT3-antagonist against vestibular deficit? Metoclopramide versus ondansetron at the early stage of vestibular neuritis: A pilot study. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* – 2012; 129 (2): 65–68.
10. Shepard N.T., Telian S.A. Programmatic vestibular rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1995; 112: 173–182.
11. Rascol O., Hain T.C., Brefel C., Benazet M., Clanet M., Montastruc J.L. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. A pharmacological review. *Drugs.* – 1995; 50 (5): 777–791.
12. Zee D.S. Perspectives on the pharmacotherapy of vertigo. *Arch Otolaryngol.* – 1985; 111 (9): 609–612.
13. Xerri C., Lacour M. Compensation deficits in posture and kinetics following unilateral vestibular neurectomy in cats. The role of sensorimotor activity. *Acta Otolaryngol.* – 1980; 90 (5–6): 414–424.
14. Замерград М.В. Пять принципов вестибулярной реабилитации. Эффективная фармакотерапия. – 2017; 1: 4–9.
15. Fernandes C.M., Samuel J. The use of piracetam in vertigo. *S. Afr Med J.* – 1985; 68: 806–808.
16. Hamann K.F. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations. *HNO.* – 2007; 55: 258–263.
17. Redon C., Lopez C., Bernard-Demanze L. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. *J. Clin Pharmacol.* – 2011; 51 (4): 538–548.
18. Замерград М.В., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Оптимальная длительность терапии в восстановительном периоде вестибулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.* – 2014; 3: 10–16.
19. Bhattacharyya N., Gubbels S.P., Schwartz S.R., Edlow J.A., El-Kashlan H., Fife T., Holmberg J.M., Mahoney K., Hollingsworth D.B., Roberts R., Seidman M.D., Steiner R.W., Do B.T., Voelker C.C., Waguespack R.W., Corrigan M.D. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2017; 156 (3): 1–47. <https://doi.org/10.1177/0194599816689667>
20. Сагалович Б.М., Пальчун В.Т. *Болезнь Меньера.* – М.: МИА, 1999.
21. Clyde J.W., Oberman B.S., Isildak H. Current Management Practices in Ménière's Disease. *Otol Neurotol.* – 2017; 38 (6): 159–167. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001421>
22. Nevoux J., Franco-Vidal V., Bouccara D., Parietti-Winkler C., Uziel A., Chays A., Dubernard X., Couloigner V., Darrouzet V., Mom T. Groupe de Travail de la SFORL. Diagnostic and therapeutic strategy in Menière's disease. Guidelines of the French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* – 2017; 3: 1879–7296 (16): 30222–8. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.12.003>
23. Liu B., Leng Y., Zhou R., Liu J., Liu D., Zhang S.L., Kong W.J. Intratympanic steroids injection is effective for the treatment of drop attacks with Ménière's disease and delayed endolymphatic hydrops: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* – 2016; 95 (52): 5767. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005767>
24. Hegemann S.C.A., Wenzel A. Diagnosis and Treatment of Vestibular Neuritis/Neuronitis or Peripheral Vestibulopathy (PVP)? Open Questions and Possible Answers. *Otol Neurotol.* – 2017; 38 (5): 626–631. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001396>
25. Cassano D., Pizza V., Busillo V. Almotriptan in the acute treatment of Vestibular migraine: a retrospective study. *J. Headache Pain.* – 2015; 16 (1): 114. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-S1-A114>
26. von Brevern M., Lempert T. Vestibular migraine. *Handb Clin Neurol.* – 2016; 137: 301–316. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00022-4>
27. Strupp M., Thurtell M.J., Shaikh A.G. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J. Neurol.* – 2011; 258 (7): 1207–1222.
28. Thurtell M.J., Leigh R.J. Treatment of nystagmus. *Curr Treat Options Neurol.* – 2012; 14 (1): 60–72.
29. Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. *J. Vestib Res.* – 2013; 23 (3): 139–151.
30. Lacour M., Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs.* – 2001; 15: 853–870.
31. Strupp M., Hupert D., Frenzel C., Wagner J., Hahn A., Jahn K., Zingler V.C., Mansmann U., Brandt T. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Menière's disease comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol.* – 2008; 128 (5): 520–524.
32. Mira E., Guidetti G., Ghilardi L., Fattori B., Malannino N., Maiolino L., Mora R., Ottoboni S., Pagnini P., Leprini M., Pallestrini E., Passali D., Nuti D., Russolo M., Tirelli G., Simoncelli C., Brizi S., Vicini C., Frascioni P. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2003; 260 (2): 73–77.
33. Lezius F., Adrion C., Mansmann U., Jahn K., Strupp M. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Menière's disease: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2011; 268 (8): 1237–1240. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1647-2>
34. Adrion C., Fischer C.S., Wagner J., Gürkov R., Mansmann U., Strupp M. BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long-term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ.* – 2016; 21: 352: 6816. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6816>
35. Parfenov V.A., Golyk V.A., Matsnev E.I., Morozova S.V., Melnikov O.A., Antonenko L.M., Sigaleva E.E., Situkho M.I., Asaulenko O.I., Popovych V.I., Zamergrad M.V. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One.* – 2017; 30; 12 (3): 0174114. eCollection 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174114>

Впервые опубликовано в журнале «Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова», №117 (12), 2017 г., стр. 106–110.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан
от «26» Декабря 2016 г. № N005764, N005765, N005768



Бетасерк®

Бетагистин

Торговое название

Бетасерк®

Международное непатентованное название

Бетагистин

Лекарственная форма

Таблетки 8 мг, 16 мг и 24 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – бетагистина дигидрохлорид 8 мг, или 16 мг, или 24 мг,
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк.

Описание

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, с надписью «256» на одной стороне (для дозировки 8 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «267» с обеих сторон от риски (для дозировки 16 мг).

Таблетка делится на две равные половины.

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «289» с обеих сторон от риски (для дозировки 24 мг).

Разделительная риска предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения глотания, но не для деления на две равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для устранения головокружения. Бетагистин.
Код АТХ N07CA01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При приеме внутрь бетагистин всасывается из желудочно-кишечного тракта и метаболизируется быстро и почти полностью. Основной метаболит – 2-РАА (2-пиридилуксусная кислота), который не имеет фармакологической активности. Уровни бетагистина в плазме очень низкие. Поэтому весь фармакокинетический анализ основан на определении уровня 2-РАА в плазме крови и моче.

Максимальная концентрация 2-РАА при приеме Бетасерка вместе с пищей

ниже, чем при приеме натощак. Однако прием пищи не оказывает влияние на степень абсорбции бетагистина, а лишь замедляет ее, так как показатель общей абсорбции одинаков при обоих условиях.

Степень связывания бетагистина с протеинами плазмы крови менее 5%.

Максимальная концентрация 2-РАА в плазме крови достигается через 1 час после приема Бетасерка. Период полувыведения примерно 3,5 часа.

2-РАА быстро выводится почками. В интервале доз между 8 и 48 мг около 85% от введенной дозы выводится с мочой. Почечный или фекальный путь экскреции бетагистина имеют небольшое значение.

Скорость выведения, которая остается постоянной при приеме внутрь дозы бетагистина от 8 до 48 мг, указывает на линейный характер его фармакокинетики и что вовлеченные пути метаболизма не насыщены.

Фармакодинамика

Механизм действия бетагистина изучен недостаточно. Существует несколько убедительных гипотез, которые подтверждаются данными клинических и доклинических исследований.

Бетагистин воздействует на гистаминергическую систему:

В биохимических исследованиях установлено, что бетагистин является слабым агонистом H1- и сильным антагонистом H3-рецепторов как в ткани нервной системы и практически не имеет сродства к H2-рецепторам. Бетасерк® повышает выработку и выброс гистамина посредством блокирования пресинаптических H3-рецепторов, а также снижая количество H3-рецепторов.

Бетагистин улучшает микроциркуляцию как в кохлеарной области, так и в ткани всего головного мозга:

Фармакологические данные свидетельствуют об улучшении микроциркуляции в сосудистой полоске внутреннего уха, возможно, посредством расслабления прекапиллярного сфинктера микрососудов внутреннего уха. Показано также, что Бетасерк® повышает церебральный кровоток у человека.

Бетагистин облегчает вестибулярную компенсацию:

Бетагистин ускоряет восстановление вестибулярной функции после односторонней нейроэктомии у животных, облегчая и ускоряя процессы центральной вестибулярной компенсации. Этот эффект характеризуется повышением выработки и выброса гистамина и осуществляется благодаря антагонизму H3-рецепторам. У человека период восстановления после вестибулярной нейроэктомии уменьшается при лечении Бетасерком®.

Бетагистин изменяет возбуждение нейронов в вестибулярных ядрах:

Бетасерк® оказывает дозозависимый подавляющий эффект на генерацию пиков в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер.

Фармакодинамические свойства, продемонстрированные в доклинических исследованиях, могут объяснить терапевтические преимущества бетагистина при лечении вестибулярных расстройств. Эффективность Бетасерка была доказана в клинических исследованиях при лечении больных с вестибулярным головокружением и болезнью Меньера улучшением показателей тяжести и частоты приступов головокружения.

Показания к применению

- синдром Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов, включая головокружение (сопровождающееся тошнотой и рвотой), шум в ушах, прогрессирующее снижение слуха (тугоухость)
- симптоматическое лечение вестибулярного головокружения

Способ применения и дозы

Таблетки 8 и 16 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 24–48 мг, которую делят на 2–3 приема:

Таблетки 8 мг	Таблетки 16 мг
1–2 таблетки 3 раза в сутки	1/2–1 таблетка 3 раза в сутки

Таблетки 24 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 48 мг, разделенные на 2 приема.

Таблетки 24 мг
1 таблетка 2 раза в сутки

На протяжении лечения дозу корректируют в зависимости от терапевтического эффекта. Стабильный терапевтический эффект наступает после двух недель лечения. Наилучшие результаты иногда наблюдаются после нескольких месяцев лечения. Раннее начало лечения предупреждает потерю слуха на более поздних стадиях заболевания.

Дети и подростки: Бетасерк® не рекомендуется назначать лицам младше 18 лет, так как данных о безопасности и эффективности не достаточно.

Особые группы пациентов: не требуется особого подбора дозы Бетасерка у пожилых, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Побочное действие

Часто (по данным клинических исследований):

- тошнота, диспепсия
- головная боль (частота сравнима с группой, принимавшей плацебо)

Частота неизвестна (по данным постмаркетингового опыта применения):

- реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), в том числе со стороны кожных покровов (отек Квинке, сыпь, зуд, крапивница)
- рвота, боль в животе, метеоризм (можно облегчить развитее этих симптомов, если принимать препарат во время еды или уменьшить дозу)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата
- феохромоцитомы

Лекарственные взаимодействия

Специальных исследований по изучению взаимодействия не проводилось. На основании данных *in vitro*, не ожидается взаимодействия с ферментами цитохрома P450 *in vivo*.

Результаты исследований *in vitro* показали, что метаболизм бетагистина подавляется препаратами, которые подавляют моноаминоксидазу (МАО), включая подтип В (например, селегинин). Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении Бетасерка и ингибиторов МАО (включая селективные МАО-В).

Так как бетагистин является аналогом гистамина, при совместном назначении Бетасерка с антигистаминными препаратами возможно снижение эффективности одного из препаратов.

Особые указания

Пациенты с бронхиальной астмой и/или язвенной болезнью желудка в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения Бетасерком.

Беременность и грудное вскармливание

Данных по безопасности применения Бетасерка у беременных женщин недостаточно. Потенциальный риск для плода человека и новорожденных неизвестен. Бетасерк® не следует применять во время беременности, если только предполагаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Не известно, проникает ли бетагистин в грудное молоко. При необходимости назначения Бетасерка кормящей женщине, следует отменить грудное вскармливание.

Особенности влияния лекарственного средства на способ-

ность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Бетагистин применяют для лечения синдрома Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов: головокружением, снижением слуха, шумом в ушах, - а также для симптоматического лечения вестибулярного головокружения. Оба состояния могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и работать с другими механизмами. По данным клинических исследований, изучавших влияние данного препарата на способность водить автомобиль или работать с механизмами, Бетасерк® не влиял или имел незначительное влияние на эту способность.

Передозировка

Симптомы: тошнота, сонливость, боль в животе легкой и умеренной выраженности при дозе до 640 мг. Более серьезные осложнения (судороги, симптомы со стороны легких или сердца) наблюдались в случаях намеренной передозировки, особенно в комбинации с другими препаратами.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки 8 мг: По 30 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 16 мг: По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 24 мг: По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Майлан Лабораториз САС, Франция
Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль, Майар 01400

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды
С.Д ван Хоутенлаан 36, 1381 СП Веес

Организация упаковщик

Майлан Лабораториз САС, Франция
Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль, Майар 01400

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

ТОО «Абботт Казахстан»
050059 г. Алматы, Республика Казахстан.
пр. Достык 117/6, Бизнес Центр «Хан Тенгри-2»,
тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com



Невропатическая боль при сахарном диабете: причины, диагностика и обзор международных рекомендаций и алгоритмов лечения



И.В. Гурьева^{1,2}, О.С. Давыдов³

¹ ФГБУ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, г. Москва

² ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, г. Москва

³ Компания «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн», США

Диабетическая невропатия (ДН) – одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД). Согласно одному из определений, диабетическая невропатия – это комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или вегетативных нервных волокон в результате СД [1]. Частота встречаемости ДН составляет около 30%, и порядка 50% пациентов с СД типа 1 и 2 имеют риск получить данное осложнение по мере прогрессирования заболевания [2].

Выделяют разные клинические варианты ДН: острый и хронический, симметричный и асимметричный, болевой и асимптомный (или хроническая безболевая невропатия, которая представляет большую угрозу развития безболезненных поражений стоп: хронических язв, остеоартропатии и нетравматических ампутаций) [3].

На сегодняшний день наиболее общепринятой является классификация ДН, созданная экспертами Американской ассоциации диабета и представляющая собой модифицированную классификацию, опубликованную Р. Thomas в 1997 г. [3]. Данная классификация представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, существует разнообразие клинических вариантов ДН. Однако в практике наиболее часто, в 80% случаев, встречаются две основные формы ДН, которые чаще других приводят к развитию болевого синдрома: хроническая дистальная симметричная сенсорная и сенсомоторная полиневропатии [4]. Эти две формы как раз и определяют комплекс медико-экономических проблем, связанных с СД, и в конечном сче-

те приводят к высокой нагрузке на систему здравоохранения [5]. Что касается других, более редких болевых форм невропатий, к ним относятся: острая болевая полиневропатия Элленберга, острая болевая невропатия тонких волокон, связанная с нормализацией углеводного обмена, диабетическая амиотрофия, торакоабдоминальная невропатия, туннельные мононевропатии рук и др. [6].

На сегодняшний день вполне очевидно, что боль, обусловленная поражением нервов при СД, носит невропатический характер и является ведущим синдромом, который наиболее значимо нарушает качество жизни больного, влияет на сон и зачастую сопровождается сопутствующими депрессией и тревогой [7–9].

Невропатическая боль (НБ), согласно новому определению, недавно предложенному специальной группой по изучению НБ при Международной ассоциации по изучению боли, – это боль, вызванная повреждением или заболеванием соматосенсорной нервной системы [10]. Ведущие эксперты в области диабета, базируясь на данном но-

Таблица 1. Классификация ДН

Генерализованные симметричные полиневропатии
• Острая сенсорная болевая
• Хроническая сенсорно-моторная
• Автономная (вегетативная)
Фокальные и мультифокальные невропатии
• Краниальная невропатия
• Тораколюмбальная радикулоневропатия
• Фокальные мононевропатии нервов конечностей
• Проксимальная моторная невропатия (амиотрофия)
• Сопутствующая хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

вом определении, дали свое определение для конкретного вида НБ применительно к данному диагнозу. По их определению, периферическая НБ при СД – это боль, возникающая вследствие имеющихся при этом заболевании нарушений в периферической соматосенсорной нервной системе [11].



Распространенность НБ среди больных СД, казалось бы, не очень высока и, согласно последним публикациям, колеблется в интервале 10–20% в зависимости от методов, использованных авторами в исследовании. В то же время, по данным Российского эпидемиологического исследования распространенности НБ, болевая ДН – вторая по частоте встречаемости причина НБ на приеме у невролога [12]. А учитывая данные исследования, которое показало, что до 12% больных с болевой формой ДН никогда не жаловались на боль лечащему врачу, распространенность НБ при ДН, вероятно, недооценивается [13].

Основными факторами риска возникновения боли при ДН являются длительность заболевания, степень гликемического контроля и вариабельность гликемии, уровень липидов, которые рассцениваются как независимые факторы риска [14, 15].

Патофизиологические механизмы возникновения НБ при ДН включают сложные многоуровневые изменения, при этом в процесс вовлекаются не только периферические, но и центральные ноцицептивные и антиноцицептивные механизмы, и участие центральных механизмов нередко недооценивается. Наиболее значимыми для развития НБ при СД механизмами являются периферическая и центральная сенситизация, прямая стимуляция чувствительных нейронов и спонтанная эктопическая активность поврежденных нервов. Эти механизмы достаточно подробно описаны в последних российских публикациях, посвященных проблемам НБ [6, 16, 17].

Диагностика НБ при ДН

В практике диагноз болевой формы ДН устанавливается на основании клинических данных, опирающихся на описание боли самим пациентом. Типичная болевая диабетическая сенсомоторная полиневропатия (ДПН) клинически характеризуется симметричным расположением, затрагивает дистальные отделы конечностей, уси-

ление боли отмечается чаще всего ночью. Важную роль в диагностике играет неврологическое обследование, позволяющее оценить двигательную и вегетативную системы. Можно выявить характерное для ДПН снижение сухожильных рефлексов, силы мышц, наличие их атрофии, а также сухость и изменение окраски кожи [6].

При проведении обследования на предмет выявления сенсорных расстройств необходимо четкое понимание возможных типов негативных (например, потери чувствительности) и позитивных (например, парестезии) симптомов и признаков. НБ при СД может быть спонтанной (независимые от раздражителя или спонтанные боли), или вызванной (зависимые от раздражителя или вызываемые раздражителем боли). Спонтанная боль часто описывается как постоянное ощущение жжения, однако может также выражаться периодическими стреляющими, кинжальными или болями по типу прохождения электрического тока, дизестезиями и парестезиями. Боли, вызываемые раздражителем, провоцируются механическими, термическими или химическими раздражителями. Гипералгезия – это повышенная болевая реакция на раздражитель, обычно вызывающий боль, тогда как аллодиния – болевое ощущение, вызываемое раздражителем, который обычно не вызывает боли, и, таким образом, свидетельствующее об изменении качества ощущения. Наиболее легко проверяемая механическая аллодиния дополнительно подразделяется на динамическую (вызываемую кисточкой) или статическую (вызываемую давлением) [16].

Принято считать, что НБ характеризуется большей интенсивностью по сравнению с другими типами боли. Для оценки интенсивности боли могут быть использованы визуальная аналоговая шкала (ВАШ) или 11-балльная шкала Ликерта.

За последние несколько лет были разработаны и внедрены в широкую клиническую практику шкалы для диагностики НБ [18].

В России наибольшую популярность приобрели опросники DN4 и painDETECT (от англ. «оценка боли»), имеющие русскоязычные валидированные версии [19]. Диагностический опросник НБ (DN4) правильно идентифицирует НБ у 86% пациентов и предназначен для заполнения врачом при участии пациента. Он состоит из 10 пунктов, направленных на выявление аллодинии, позитивных и негативных сенсорных симптомов. Опросник painDETECT может заполняться самим пациентом при дальнейшем подсчете баллов врачом. Его чувствительность равна 83%. Использование опросников не подменяет детального клинического осмотра пациента, их предлагается использовать только в качестве удобного вспомогательного средства для диагностики НБ [16].

Говоря об использовании шкал, следует также упомянуть, что при наличии временных возможностей у врача полезным представляется использование опросников для диагностики сопутствующих боли депрессии и тревоги (например, шкалы Бэка и Спилбергера), а также шкал оценки качества жизни, разработанных специально для пациентов с ДПН, – NEURO-QL и Норфолкской шкалы качества жизни [11].

Из нейрофизиологических методов, предоставляющих дополнительные диагностические возможности, целесообразно использовать электронейромиографию. Другие методы, такие как количественное сенсорное тестирование, вызванные соматосенсорные потенциалы, микронейрография и биопсия нерва, при всей их полезности для диагностического процесса характеризуются большой трудоемкостью и, главное, меньшей доступностью для рутинной клинической практики [16].

Терапия НБ, вызванной СД. Обзор рекомендаций и алгоритмов

Прогрессирование ДПН во многом зависит не столько от типа, сколько от тяжести СД. По-

этому очень важно строго контролировать уровень гликемии и гликемические экскурсии. Последние могут оказывать влияние на усиление оксидативного стресса, приводить к нейрососудистой дисфункции и усугублять течение невропатии. В целях патогенетического воздействия на оксидативный стресс применяют антиоксидант – α-липоевую (тиоктовую) кислоту, эффективность которой в дозе 600 мг при внутривенном введении 3-недельным курсом подтверждена в нескольких рандомизированных исследованиях и одном мета-анализе [20–23]. Другим патогенетически обоснованным методом лечения принято считать использование бенфотиамина, дериивата витамина В₁ в виде монотерапии или в комбинации с другими витаминами этой группы – В₆ и В₁₂ [6].

В настоящее время в лечении НБ при ДПН наиболее эффек-

тивной и общепринятой является симптоматическая лекарственная терапия в силу отсутствия метода лечения, способного изменить ход заболевания. Следует сразу подчеркнуть, что ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты не рекомендуются из-за их недостаточной эффективности и высокой частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, печени и крови [24, 25].

Прогресс в области фармакологии НБ в течение последних нескольких лет привел к появлению принципиально новых препаратов для ее терапии и публикации большого количества клинических рекомендаций по лечению НБ в целом и болевой формы ДПН в частности (табл. 2) [1, 26, 27].

Все указанные в таблице клинические рекомендации созданы авторитетными международными врачебными организациями на

основе анализа данных высокодоказательных рандомизированных клинических исследований и мета-анализов и предлагают на первый взгляд достаточно широкий спектр препаратов для лечения болевой формы ДПН и/или НБ при СД. В такой ситуации простому врачу не так просто понять, на какие из рекомендаций ориентироваться и как осуществлять выбор препарата в отношении конкретного пациента.

При ближайшем рассмотрении каждого из перечисленных документов оказывается, что в фокусе основного обсуждения всего 4 группы препаратов, которые предполагается использовать в качестве 1, 2 или 3-й линии терапии.

- 1-я группа – трициклические антидепрессанты (ТЦА), предложенные в качестве 1-й линии терапии в большинстве рекомендаций.
- 2-я – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадр-

Таблица 2. Международные и Российские рекомендации по лечению НБ и/или болевой формы ДПН

Организация, опубликовавшая рекомендации	Год публикации	Рекомендации по лечению
Американское общество образования по проблеме боли (ASPE, American Society of Pain Educators)	2006	Болевая ДПН
Канадское общество боли (CPS, Canadian Pain Society)	2007	НБ
Европейская федерация неврологических обществ (EFNS, European Federation of Neurological Societies)	2010	НБ
Ближневосточная ассоциация экспертов по проблеме периферической невропатической боли (MEREPPNP, Middle East Region Expert Panel on peripheral neuropathic pain)	2010	НБ
Группа по изучению невропатической боли при международной ассоциации по изучению боли (NeuPSIG IASP, Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain)	2010	НБ
Национальный институт здоровья и клинического качества (NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence)	2010	Болевая ДПН (для врачей общей практики)
Шотландское междисциплинарное общество по созданию рекомендаций (SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	2010	НБ
Франкоговорящее общество диабетологов (SFD, French-speaking Society of Diabetology)	2011	Болевая ДПН
Общество экспертов по диабетической невропатии Торонто (TEPDN, Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy)	2011	Болевая ДПН
Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE, American Association of Clinical Endocrinologists)	2011	Болевая ДПН
Американская академия неврологии (AAN, American Academy of Neurology)	2011	Болевая ДПН
Российское общество по изучению боли (РОИБ)	2008	НБ
Российская ассоциация эндокринологов	2011	Болевая ДПН



Таблица 3. Рекомендации по лечению болевой ДН ААН и EFNS

Препараты	EFNS	ААН
Прегабалин	А	А
Габапентин	А	В
Ламотриджин	А/В*	В**
Окскарбазепин	А/В*	В**
Лакосамид	А/В*	В**
Вальпроевая кислота	А/В*	В
ТЦА	А	В (амитриптилин)
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	А	В (венлафаксин, дулоксетин)
Опиоиды	А (оксикодон)	В (морфин, оксикодон)
Трамадол	А	В
Декстрометорфан	В	В
Капсаицин местно	А/В*	В
Изосорбид спрей	А	В
Ботулотоксин	В	–
Леводопа	В	–
Лидокаин пластырь	–	С

Примечание. А – препарат доказано эффективен, В – возможно эффективен, С – вероятно эффективен, * препарат отнесен к неэффективным или результаты его исследований противоречивы, ** препарат не рекомендован.

ренина. В подавляющем большинстве рекомендаций указывается прежде всего дулоксетин в качестве препарата 1 или 2-й линии терапии.

- 3-я – препараты, воздействующие на α -2-d субъединицу Ca^{2+} канала: габапентин и прегабалин. Каждый из препаратов рассматривается в качестве 1-й линии терапии, однако в ряде документов именно прегабалину отдается преимущество.
- 4-я – опиоидные анальгетики, которые рассматриваются только в качестве препаратов 2 или даже 3-го выбора для терапии боли при ДПН [26].

В качестве примера были проанализированы два наиболее значимых документа: рекомендации ААН и EFNS. Каждый документ основан на анализе опубликованных данных рандомизированных клинических исследований и мета-анализов за последние 40 лет. Обсуждаются все возможные на сегодняшний день терапевтические опции для боли при ДПН с позиций доказанной эффективности (табл. 3) [24, 25].

Таким образом, основываясь на анализе рекомендаций ААН и EFNS, можно говорить о том, что только прегабалин рекомендован в качестве препарата 1-й линии терапии НБ при СД в каждом из указанных документов. Другие опции терапии, основанной на доказательствах, включают габапентин, ТЦА, дулоксетин, опиоиды и трамадол.

Некоторые особенности применения препаратов для лечения НБ, обусловленной СД

Антидепрессанты. ТЦА в большинстве рекомендаций признаны препаратами 1-й линии терапии невропатического болевого синдрома при СД. Лечение ТЦА следует начинать с относительно малых доз (10–25 мг перед сном), постепенно увеличивая их, ориентируясь на переносимость. Средняя эффективная доза амитриптилина составляет 75 мг/сут.

Для ТЦА характерны сухость во рту, запор, повышенное потоотделение, головокружение, тахикардия, ортостатическая гипотензия, седативный эффект, затруднение

мочеиспускания. Назначение ТЦА рекомендуется с осторожностью пожилым пациентам, особенно имеющим факторы риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, страдающим глаукомой и аденомой предстательной железы. Отменять ТЦА следует постепенно из-за опасности развития разного рода осложнений и усиления болевого синдрома.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин и дулоксетин) считаются более безопасными, чем ТЦА, и, вероятно, более приемлемыми для пациентов с нарушениями функции сердца. Тем не менее их также следует назначать с осторожностью таким больным, а прием дулоксетина требует еще и регулярного контроля артериального давления. Наиболее частые побочные эффекты дулоксетина: тошнота, рвота, запор, сонливость, сухость во рту, повышенная потливость, потеря аппетита, слабость. Оптимальная доза дулоксетина составляет 60 мг/сут. Увеличение ее до 120 мг не сопровождается повышением эффективности, доза 20 мг/сут. неэффективна. Дозировки венлафаксина в

контексте данной статьи не обсуждаются, так как препарат не зарегистрирован в России для лечения болевых синдромов [27–29].

Антиконвульсанты. Прегабалин (Лирика) признан препаратом 1-го ряда терапии во всех международных и Российских рекомендациях [1, 26, 27]. Эффективность прегабалина в лечении НБ при ДПН была продемонстрирована в ходе 6 масштабных клинических исследований (9 тыс. больных). Все исследования были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, длительностью до 13 нед. Дозировка прегабалина была гибкой или фиксированной, от 75 до 600 мг в день. Во всех без исключения исследованиях, во всех дозах прегабалин показал свою высокую эффективность по сравнению с плацебо, значительно (до 60% и более) уменьшая не только интенсивность боли, но и параллельно восстанавливая нарушенный сон и качество жизни. Согласно результатам проведенного несколько позже мета-анализа, эффект препарата отмечался уже к концу 2-го или началу 3-го дня терапии, продолжаясь до конца исследований, а число респондеров с 50% и более снижением интенсивности боли составило порядка 65%. Часть из описанных ранее исследований имела продолжение в открытой фазе, средняя длительность приема Лирики составила 15 мес., а максимальная – 3,5 года. Эти данные позволяют говорить о Лирике как об эффективном и безопасном средстве для длительной терапии НБ при ДПН [30–32].

Имеется опыт применения препарата у пациентов с тяжелой, не купирующейся другими средствами болью. В еще одном открытом постмаркетинговом исследовании у пациентов с болью, рефрактерной к терапии габапентином, ТЦА или другими препаратами, применение Лирики достоверно уменьшало интенсивность боли по ВАШ и выраженность тревоги и нарушений сна [33].

Диапазон суточных терапевтических доз прегабалина – 150–

600 мг, препарат можно принимать независимо от приема пищи. Рекомендуемая стартовая доза составляет 150 мг/сут. Препарат назначают 2 раза в сутки, в отличие от габапентина. В зависимости от эффекта, а также переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут. через 3–7 дней и при необходимости увеличить до максимальной (600 мг/сут.) еще через 7 дней. В клинических исследованиях прегабалин показал свою эффективность уже к 3-му дню терапии. Пациентам с нарушением функции почек лечение рекомендуется начинать и проводить в меньших дозах.

Прегабалин хорошо переносится, а к наиболее частым побочным эффектам относятся головокружение и сонливость. Как показывают данные клинических исследований, головокружение и сонливость на фоне приема прегабалина имеют транзиторный характер, возникая через 1–2 дня приема и прекращаясь на 2–4-й неделе терапии [27, 34].

Габапентин не во всех рекомендациях признан препаратом 1-го выбора, поскольку имеется только одно высокодоказательное, класса I, исследование при ДПН. Эффективные дозы габапентина – 1200–3600 мг/сут., препарат нуждается в медленном индивидуальном титровании дозы, начиная с 300 мг/сут. (у пожилых пациентов – меньше) с увеличением на 300 мг каждый день. Габапентин назначают 3 раза в сутки. Побочные эффекты – головокружение, сонливость, сухость во рту, периферические отеки [27, 35].

Карбамазепин практически не упоминается как препарат 1-й линии терапии боли при ДПН в международных рекомендациях, тем не менее данное показание зарегистрировано в России, и в ряде случаев препарат используется. Лечение препаратом следует начинать с малых доз, а далее постепенно наращивать их до получения терапевтического эффекта или возникновения непереносимых побочных эффектов. Эффективная доза для карбамазепина составляет 200–1200 мг/сут., для окскарбазепина –

600–1800 мг/сут. Карбамазепин часто вызывает головокружение, нарушение походки, седативный эффект. Уровень печеночных ферментов, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, содержание натрия в плазме следует контролировать ввиду риска возникновения гепатита, апластических процессов, гипонатриемии. Индукция микросомальных ферментов печени может влиять на метаболизм других, принимаемых одновременно лекарственных средств [27, 36].

Такие антиконвульсанты, как вальпроевая кислота, окскарбазепин, лакосамид, ламотриджин, не рекомендованы в качестве терапии боли при ДПН в международных рекомендациях и не имеют официального показания в России.

Опиоиды и трамадол практически всегда рассматривают как препараты резерва, т.е. 2 или 3-го выбора. Дозу опиоидов подбирают индивидуальным титрованием, соотнося выраженность терапевтического действия с побочными эффектами. Эффективные дозы морфина составляют 15–300 мг/сут. перорально. Наиболее характерные побочные эффекты опиоидов – тошнота, рвота, запор, головокружение, седативное действие. Трамадол назначают, начиная с малой дозы, особенно пожилым пациентам (50 мг 1 раз в день), увеличивая ее постепенно. Эффективные дозы – в диапазоне 200–400 мг/сут. Трамадол может вызывать головокружение, сонливость, сухость во рту, тошноту, запор [27, 37].

Другие препараты. Пластыри, содержащие лидокаин (версатис), с очень низкой системной абсорбцией безопасны и могут вызвать только местные нежелательные явления (умеренно выраженные кожные аллергические реакции). В течение дня возможно наложение на болезненный участок до 3 пластырей на 12 ч. Следует принимать во внимание, что версатис не зарегистрирован в России для лечения боли при ДПН и, кроме того, противопоказанием к его применению является нарушение целостности кожных

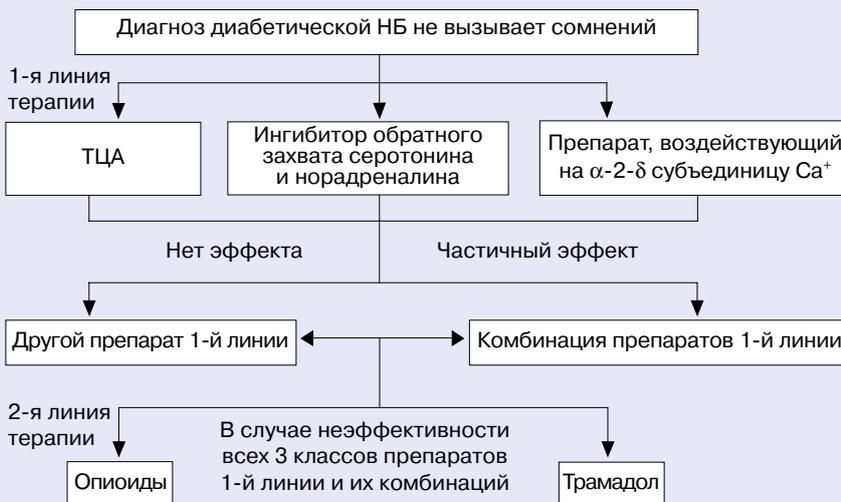


покровов в планируемом месте наложения пластыря, что нередко встречается у больных с ДПН. Недавно было опубликовано исследование, показавшее, что комбинация 5% лидокаина и прегабалина была более действенной, чем каждый из препаратов в отдельности [27, 38, 39].

Алгоритмы терапии НБ при ДПН

Наряду с клиническими рекомендациями было опубликовано некоторое количество алгоритмов по терапии НБ при ДПН – остановимся на 3 наиболее значимых [5, 24, 40, 41]. Во всех 3 алгоритмах в качестве 1-й линии терапии рекомендуются габапентин, прегабалин, дулоксетин и ТЦА. Выбор препарата предлагается основывать на наличии коморбидных НБ расстройств (депрессия, тревога, нарушения сна), индивидуальной непереносимости и профиле побочных эффектов препаратов. Предлагается титровать выбранный препарат 1-й линии до максимально переносимой дозы и только в этом случае, если эффект терапии недостаточный, выбирать другой препарат 1-й линии или переходить на препара-

Алгоритм терапии болевой ДПН



ты 2-й линии терапии. В качестве средств 2-й линии терапии рекомендуются трамадол и опиоидные анальгетики, только в этом случае необходимо учитывать их аддитивный потенциал. Ни один из алгоритмов не учитывает стоимости терапии, хотя этот фактор является немаловажным как для пациента, так и для системы здравоохранения в целом [5]. Обобщенный алгоритм терапии НБ, обусловленной СД, представлен на рисунке [5].

Таким образом, НБ при СД представляет собой нередкую си-

туацию, имеет разнообразную клиническую картину, обусловленную нарушениями как в периферической, так и центральной нервной системе, и, кроме того, трудно поддается лечению. Применение новых, доказано эффективных препаратов позволяет добиться хорошего клинического эффекта в отношении быстрого уменьшения интенсивности боли при снижении числа побочных явлений и является важным достижением на пути прогресса в лечении болевой ДН. ■

Список литературы

1. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-е изд. Прил. к журн. Сахарный диабет. – 2011; 3: 40–2.
2. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. – 1989; 38: 1456–61.
3. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. – 2005; 28 (4): 956–62.
4. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. – 2000; 47: 123–8.
5. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments *Lancet Neurology*. – 2012; 11: 521–34.
6. Строков И.А. Диабетическая невропатия. В кн.: Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 506–30.
7. Dworkin R.H. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J. Pain*. – 2002; 18: 343–9.
8. Kapur D. Neuropathic pain and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. – 2003; 19: S9–15.
9. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of Chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J. Pain*. – 2006; 10 (4): 287–333.
10. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. – 2008; 70: 1630–5.
11. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity and Treatments *Diabetes care*. – 2010; 33 (10): 2285–93.
12. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль*. – 2008; 3 (20): 24–32.

13. Daousi C., MacFarlane I.A., Woodward A. et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med.* – 2004; 21: 976–82.
14. Van Acker K., Bouhassira D., De Bacquer D. et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab.* – 2009; 35: 206–13.
15. Barrett A.M., Lucero M.A., Le T. et al. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med.* – 2007; 8 (Suppl. 2): S50–62.
16. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. – М.: Боргес, 2007.
17. Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Физиология и патофизиология боли. В кн.: Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. – М.: РАМН, 2011. – С. 12–56.
18. Bennett M.I., Attal N., Backonja M.M. et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain.* – 2007; 127: 199–203.
19. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Диагностические шкалы для оценки нейропатической боли. *Боль.* – 2007; 3 (16): 11–4.
20. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia.* – 1995; 38 (12): 1425–33.
21. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* – 1999; 16 (12): 1040–3.
22. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* – 2004; 21 (2): 114–21.
23. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* – 2006; 29: 2365–70.
24. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J. Neurol.* – 2010; 17: 1113–23.
25. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* – 2011; 76: 1758–65.
26. Spallone V. Management of Painful Diabetic Neuropathy: Guideline Guidance or Jungle? *Curr Diab Rep.* – 2012; 12: 403–13.
27. Методические рекомендации по диагностике и лечению нейропатической боли. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. – М.: РАМН, 2008.
28. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/act_59.htm
29. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/cymbalta~22246.htm
30. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L. et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy randomized control trial. *Neurology.* – 2004; 63 (11): 2104–10.
31. Ritcher R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *Pain.* – 2005; 6 (4): 235–60.
32. Rosenstock J., Truchman M., LaMoreaux L. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. A double-blind placebo-controlled trial. *Pain.* – 2004; 110: 628–38.
33. D'Urso De Cruz E. et al. Long-term treatment of DPN and PHN with pregabalin in treatment-resistant patients poster presented at ADA 2005.
34. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/lyrica.htm
35. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/act_450.htm
36. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/act_171.htm
37. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/act_1068.htm
38. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/versatis.htm
39. Baron R., Mayoral V., Leijon G. et al. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin.* – 2009; 25 (7): 1677–87.
40. Jensen T.S., Backonja M.M., Hernandez Jimenez S. et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathicpain. *Diab Vasc Dis Res.* – 2006; 3: 108–19.
41. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* – 2010; 85 (Suppl. 3): S3–14.

Индекс лекарственных препаратов: Прегабалин: ЛИРИКА (Пфайзер)

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum», Т. 15, №4, 2013 г., стр. 6–11.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- лечение периферической и центральной нейропатической боли у взрослых
- эпилепсия у взрослых с парциальными судорогами с вторичной генерализацией или без нее (в качестве вспомогательного средства)
- лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Нейропатическая боль: начинают с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема, через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Генерализованные тревожные расстройства: начальная доза 150 мг в сутки. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, еще через одну неделю дозу можно увеличить до 450 мг в сутки, а еще через неделю - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Эпилепсия: начальная доза 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а еще через одну неделю - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Головокружение, сонливость, головная боль, назофарингит, повышение аппетита, эйфория, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо, атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность, нечеткость зрения, диплопия, вертиго, рвота, тошнота, запор, диарея, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту, зрительная дисфункция, периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, повышенная утомляемость, повышение массы тела, мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет

- беременность и период лактации

- непереносимость лактозы

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Пациенты с сахарным диабетом. Некоторым пациентам с сахарным диабетом, может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов.

Реакции гиперчувствительности. При появлении симптомов ангионевротического отека, таких как отек лица, отек вокруг рта или отек верхних дыхательных путей, следует немедленно прекратить прием прегабалина.

Особые указания в отношении детей, беременных женщин, а также период кормления грудью.

Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщинам, способным к деторождению, необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность. Достаточные данные по применению прегабалина у беременных женщин отсутствуют. Лирику® не следует применять во время беременности без явной необходимости (за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода).

Период лактации. Прегабалин выделяется в грудное молоко. Влияние прегабалина на новорожденных/младенцев неизвестно. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении терапии прегабалином должно приниматься с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.
АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ДАННОГО ПРОДУКТА И ОТВЕТСТВЕННОЙ ЗА ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА:

Компания Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.), действующая через свой Филиал в Республике Казахстан Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, Медеуский район, ул. Фурманова, д. 100/4 тел.: +7 (727) 250 09 16, факс: +7 (727) 272 04 06 электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ:

Лирика 150 мг РК-ЛС-5N^o-011793

Лирика 75 мг РК-ЛС-5N^o-011792

от 02.05.2018 г. без ограничения срока действия

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ОПАСНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ШКАЛА СЧАСТЬЯ

ЕСЛИ ХОЧЕШЬ БЫТЬ СЧАСТЛИВЫМ **БУДЬ ИМ!**
АССОЦИАЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Блаженство

*«На редкость счастливое время, когда можно думать то, что хочешь и говорить, что думаешь»
Теренций Публий*

Уху!!! Восторг

«В счастье не вознесись, в несчастье не унижайся»

Клеобул

Наслаждение

Счастье увеличивается от того, что им делишься с другими

Прелестно

*«Пришло несчастье – человек породил его, пришло счастье – человек его вырастил»
Конфуций*

Замечательно

*«Когда человек действительно хочет что-то, вся вселенная вступает в сговор, чтобы помочь этому человеку осуществить свою мечту»
Пауло Козльо*

Все хорошо

Хорошо, когда все хорошо кончается, но еще лучше, когда все хорошо продолжается

Почти счастлив

*«Человек должен быть всегда счастливым, если счастье кончается, смотри, в чем ошибся»
Лев Толстой*

Так себе

«Нужно верить в возможность счастья, чтобы быть счастливым»

Неплохо

*«Несчастье ускользнуло от тебя; наслаждайся же этим как счастьем своим»
Фридрих Ницше*

Грустненько

*«Когда тебе тяжело, всегда напоминай себе о том, что если сдашься, лучше не станет»
Майк Тайсон*

Полный швах

Если вам плохо, крепко обнимите кота. Вот и все. Теперь плохо не только Вам, но и коту

ХОЧЕШЬ БЫТЬ СЧАСТЛИВЫМ?

БУДЬ ИМ!

Вступай в Ассоциацию
Междисциплинарной
Медицины

Метод трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии в лечении пациентов с грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела



Я.В. Фищенко¹, В.К. Пионтковский², А.Р. Гармиш³

¹ ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев

² Ровенская областная клиническая больница, г. Ровно

³ Клиника нейрохирургии и медицины боли «Нейромед», г. Киев

Цель – оценить эффективность применения трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии у пациентов с грыжами межпозвонковых дисков на уровне L_{III}–S_I поясничного отдела. **Объект и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ лечения 468 пациентов с грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника. Всем пациентам в предоперационный период проведены магнитно-резонансная томография или компьютерная томография – обследование поясничного отдела позвоночника, выполнены функциональные рентгенограммы, общеклинические обследования. **Результаты.** По результатам исследований в послеоперационный период выявлено значимое улучшение качества жизни пациентов в соответствии с анкетированием Oswestry (средний показатель по группе – 35,98%, что соответствует хорошему результату). Отмечена положительная динамика боли по визуально-аналоговой шкале (в предоперационный период – 8,8±0,7, через 6 мес. после операции – 1,2±0,5 балла с преобладанием люмбагии с почти полным отсутствием корешкового синдрома). У 28 (6,0%) пациентов в течение 6 мес. возник рецидив грыжи, однако у остальных 440 (94,0%) отмечены в динамике позитивные результаты неврологической симптоматики. **Выводы.** Полученные результаты подтверждают высокую эффективность трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии и невысокий риск послеоперационных осложнений.

Введение

Боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, несмотря на значительный технологический прогресс в медицине, остается одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем (Зозуля Ю.А. и соавт., 2006). Увеличивается количество работ, посвященных различным аспектам этой патологии, совершенствуются диагностические методы исследований, разрабатываются новые высокоспецифичные и высокотехнологичные методы лечения, однако проблема боли пояснично-

крестцовой локализации не только не становится меньше, а наоборот – ее актуальность непрерывно возрастает (Kambin P., 1991 a; b; Airaksinen O. et al., 2016).

Методики хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков (ГМПД) поясничного отдела позвоночника прогрессивно сменяют одна другую. И хотя золотым стандартом хирургического лечения ГМПД является открытая микродискэктомия, в последнее время появились многочисленные методики, авторы которых стремятся минимизировать травма-

тичность операционного доступа, не снижая радикальности операции (Caspar W., 1977; Kambin P., 1991 a; b; Airaksinen O. et al., 2016).

В последние годы в спинальной хирургии все большую популярность приобретают методы лечения грыж с применением эндоскопической техники (Kambin P., 1991 a; b; Hoogland T., 2003; Airaksinen O. et al., 2016). Трансфораминальная эндоскопическая микродискэктомия (ТЭМ) достаточно широко распространена в странах Западной Европы. Инструменты для ее выполнения постоянно совершенствуются,

что расширяет ее возможности. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой эффективности этой процедуры (Hoogland T., Scheckenbach C., 1998; Hoogland T., 2003; Hoogland T. et al., 2003; Rutten S. et al., 2012).

Цель – оценить эффективность применения ТЭМ у пациентов с ГМПД на уровне L_{III}-S_I поясничного отдела.

Объект и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ лечения 468 пациентов с ГМПД поясничного отдела позвоночника, из них: 262 пациента проходили лечение в Ровенской областной клинической больнице; 80 – в отделении хирургии позвоночника Государственного учреждения «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»; 126 пациентов – в клинике «Нейромед». Исследование проведено в период с апреля 2016 по январь 2019 г. Среди обследованных – 206 женщин и 262 мужчины в возрасте 29–76 лет. Всем пациентам в предоперационный период проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография поясничного отдела позвоночника, функциональные рентгенограммы, общеклинические обследования.

Показания к проведению оперативного вмешательства: неэффективность консервативного лечения компрессионного корешкового синдрома в течение 6–8 нед., каудасиндром, острый парез ступни, нарастание неврологической симптоматики на фоне консервативного лечения.

В таблице представлено распределение пациентов в соответствии

с локализацией ГМПД по данным МРТ. Так, у 305 (65,1%) пациентов грыжа диагностирована на уровне L_{IV}-L_V, у 135 (28,8%) – L_V-S_I, у 16 (3,5%) – L_{III}-L_{IV}, у 12 (2,6%) – L_{IV}-L_V-S_I.

Оперативное вмешательство проводили набором MaxMore, предложенным Т. Hoogland (2003), с использованием хирургической техники outside-in. В положении пациента на животе проводили разметку для определения траектории входа дилататора. На уровне L_V-S_I отступали от срединной линии 12–14 см, L_{IV}-L_V – 10–12 см, L_{III}-L_{IV} – 8–10 см. Для определения угла входа проводили траекторию через верхушку латеральной фасетки и основание грыжи. После проведения местного обезболивания 2% раствором лидокаина устанавливали спинальную иглу на верхушку латеральной фасетки, по игле вводили спицу-проводник, по которой вводили мягкотканевые дилататоры, иглу Tom-Shidi и костные развертки 4,5–9 мм поочередно. Все действия контролировали с помощью электронно-оптического преобразователя в двух проекциях.

После проведения частичной резекции латеральной фасетки трансфораминально вводили рабочую канюлю, по которой вводили эндоскоп с постоянной подачей стерильного физиологического раствора, предварительно подогретого до температуры тела с давлением 80 мм рт.ст. После идентификации грыжевого выпячивания удаляли его с помощью микроронжера, а большие секвестры, не помещавшиеся в рабочий канал эндоскопа, удаляли вместе с оптикой.

Для полного удаления мелких частиц диска, эпидуральных спа-

ек и разволокненной задней продольной связки применяли радиочастотный электрод Triger-Flex, который присоединяли к радиочастотному генератору с рабочей температурой на его конце до 42°C. Низкотемпературная коагуляция уменьшает выраженность реакции окружающих тканей на вмешательство и является профилактикой образования эпидурального фиброза. Положительным признаком полной декомпрессии корешка считали наличие пульсации твердой мозговой оболочки и корешка. В послеоперационный период выполняли контрольную МРТ для верификации полного удаления грыжи.

Результаты и их обсуждение

В послеоперационный период пациентам рекомендовано применение нестероидных противовоспалительных препаратов, габапентина, периферических миорелаксантов в течение 7–10 дней. Прием нейротропных препаратов рекомендован в течение 1 мес. По результатам наблюдений средняя продолжительность койко-дня составила 3, вертикализацию пациента осуществляли через 2–3 ч. после завершения процедуры.

В предоперационный период средний показатель уровня боли по визуально-аналоговой шкале составил 8,8±0,7, через 6 мес. после операции – 1,2±0,5 балла с преобладанием люмбалгии с почти полным отсутствием корешковой боли.

Средний показатель Оценки качества жизни по Oswestry Disability Index среди прооперированных составил 35,9%, что соответствует хорошему результату и подтверж-

Таблица. Распределение пациентов относительно локализации ГМПД (n=468), n (%)

Локализация	Уровень			
	L _{III} -L _{IV}	L _{IV} -L _{IV}	L _V -S _I	L _{IV} -L _V -S _I
Срединная		70	29	
Парамедианная	16	181	76	
Фораминальная		42	30	12
Экстрафораминальная		12		
Всего	16 (3,5)	305 (65,1)	135 (28,8)	12 (2,6)



дает, что качество жизни и функциональные возможности прооперированных пациентов намного улучшились.

У 7 (1,5%) пациентов с астеническим телосложением на уровне L_5-S_1 не удалось провести трансфораминальный доступ из-за высокого расположения крыла подвздошной кости, что стало причиной проведения открытой операции. У 28 (6,0%) пациентов в течение 6 мес. возник рецидив грыжи. Этот факт мы связываем с тем, что методика ТЭМ не предусматривает радикальной ревизии и кюретажа полости диска, что может в дальнейшем привести к миграции свободных фрагментов из межтелового промежутка в позвоночный канал. По данным источников литературы (Caspar W., 1977; Kambin P., 1991 a; b), рецидив ГМПД после открытой микродисэктомии составляет 3–9%. Этот показатель незначительно меньше в сравнении с полученными нами результатами 6,0% (у 7 пациентов – рецидив, у 21 – вследствие неполной эвакуации грыжевого выпячивания). У остальных 440 (94,1%) пациентов отмечены в динамике позитивные результаты неврологической симптоматики.

У 6 (1,28%) пациентов произошло интраоперационное повреждение твердой мозговой оболочки, по нашему мнению, из-за наличия эпидурального спаечного процесса вследствие длительной болезни и центрального стеноза позвоноч-

ного канала. Для профилактики ликвореи применяли губку Тахо-Комб и наложение глубокого шва на рану. Это осложнение никак не отразилось на результатах лечения, а его доля не больше, чем при проведении традиционной микродисэктомии.

По результатам проведенных исследований можно определить основные показания к проведению ТЭМ:

- ГМПД или свободного секвестра на любом уровне поясничного отдела позвоночника с наличием корешкового синдрома, который не поддается консервативному лечению на протяжении 6–8 нед.;
- острый парез стопы;
- кауда-синдром.

К противопоказаниям следует отнести:

- высокое расположение крыльев подвздошной кости, что делает невозможным выполнение трансфораминального доступа на уровне L_5-S_1 ;
- наличие нестабильности позвоночно-двигательного сегмента на оперированном уровне;
- выраженный центральный стеноз позвоночного канала (сагиттальный размер <10 мм) за счет гипертрофии желтой связки и фасеточных суставов;
- далекая краниальная или каудальная миграция свобод-

ного секвестра (>50% тела позвонка);

- выраженный рубцово-спаечный эпидурит;
- варикоз эпидуральных вен и другие ситуации, когда проведение операции может быть затруднено.

Выводы

1. Результаты лечения 468 пациентов с ГМПД на уровне $L_{III}-S_1$ подтверждают эффективность применения методики ТЭМ. Эта методология позволяет в короткие сроки вернуть пациента к активному образу жизни, что подтверждают результаты опросника Oswestry Disability Index (средний показатель в послеоперационный период по группе среди прооперированных – 35,9%), и положительно изменить проявления неврологической симптоматики (уровень боли по визуально-аналоговой шкале через 6 мес. после операции – $1,2 \pm 0,5$ балла).

2. У 28 (6,0%) пациентов в течение 6 мес. возник рецидив грыжи, однако у остальных 440 (94,0%) в динамике отмечена положительная неврологическая симптоматика. По данным источников литературы, рецидив ГМПД после открытой микродисэктомии составляет 3–9%, что подтверждает высокую эффективность и безопасность процедуры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ■

Список литературы

1. Зозуля Ю.А., Педаченко Е.Г., Слынько Е.И. (2006) Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов. УИПК «ЕксОб». – Киев. – 348 с.
2. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. (2016) European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur. Spine J.; 15 (Suppl. 2): 192–300.
3. Caspar W. (1977) A new surgical procedure for lumbar disc herniation causing less tissue damage through a microsurgical approach. Adv. Neurosurg.; 4: 74–77.
4. Hoogland T. (2003) Transforaminal endoscopic discectomy with foraminoplasty for lumbar disc herniation. Surg. Tech. Orthop. – 6 p.
5. Hoogland T., Scheckenbach C. (1998) Die endoskopische transforaminale disk ektomie lumbal enbandscheiben for fallen. Orthop. Prax.; 34: 352–355.
6. Hoogland T., Schubert M., Miklitz B. (2003) Transforaminal posterolateral endoscopic discectomy with or without the combination of a low-dose chymopapain: a prospective randomized study in 280 consecutive cases. Spine; 31: 890–897.
7. Kambin P. (1991 a) Arthroscopic microdiscectomy. Minimal intervention in spinal surgery. Urban and Schwarzenberg, Baltimore. – 148 p.
8. Kambin P. (1991 b) History of disc surgery. Arthroscopic microdiscectomy. Baltimore. – 86 p.
9. Ruetten S., Komp M., Hahn P., Oezdemir S. (2013) Decompression of lumbar lateral spinal stenosis: full-endoscopic, interlaminar technique. Oper. Orthop. Traumatol.; 25 (1): 31–46.

УДК 616.831:616.12:615,214,2

Исследование ЭЭГ–предикторов у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием на фоне нейрометаболической терапии



В.И. Черний¹ – д.м.н., профессор, И.А. Андропова²,
Г.А. Городник², К.В. Назаренко², Т.В. Черний¹, М.А. Андропова²

¹ Государственное научное учреждение «Научно–практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

² Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Актуальность. Угнетение сознания и уровень восстановления психической деятельности после комы – это актуальная неврологическая проблема. Апаллический синдром, или вегетативное состояние, является одним из вариантов выхода из длительной комы. Своевременный нейрофизиологический мониторинг, патогенетическое лечение, направленное на стимуляцию нейропластичности, и правильный прогноз течения данного заболевания актуальны в течение всего периода наблюдения. **Цель.** Изучение ЭЭГ–предикторов у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием, исследование эффективности применения нейротропных препаратов у больных с апаллическим синдромом. **Материалы и методы.** Проводили обследование и лечение 10 больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием. Диагноз вегетативного состояния был выставлен в динамике наблюдения за больными на основании принятых международных критериев. Для проведения исследований применялись компьютерные цифровые энцефалографы «Nihon–Kohden» и «Нейрон–Спектр», имеющие возможность синхронно производить регистрацию 8 каналов ЭЭГ и 1 канала ЭКГ во 2–м стандартном отведении. Обработка данных биосигналов проводилась при помощи авторского программного комплекса, разработанного в среде графического программирования National Instruments LabVIEW, предназначенного для проведения высокоточных лабораторных исследований. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ MedSTAT. **Результаты.** В результате проведенных исследований установлено снижение межполушарной когерентности во всех частотных диапазонах ЭЭГ по всем отделам мозга, что является нейрофизиологическим предиктором развития вегетативного состояния и сохраняется на всем протяжении заболевания. Причиной снижения межполушарного взаимодействия было ишемическое поражение коры головного мозга и его глубоких отделов. Это приводит к нарушению связей между подкорковыми ганглиями и корой головного мозга, получившему название «феномен разобщения». Трансформация вегетативного состояния в «состояние малого сознания» сопровождается на ЭЭГ повышением сочетанности в альфа– и бета–диапазонах в симметричных центральных отделах (C₃–C₄), что является признаком восстановления активности структур среднего мозга и дизэнцефальных структур. После проведения фармакологических проб с препаратом Глиятон® было зафиксировано значимое снижение (p≤0,05) уровня дезорганизации ЭЭГ–паттерна билатерально в правой и левой гемисфере. **Выводы.** Применение Глиятона® (холина альфосцерата) в комплексной терапии больных с апаллическим синдромом привело к трансформации вегетативного состояния в «состояние малого сознания» у пяти больных из восьми.



Ключевые слова: количественная электроэнцефалография, вегетативное состояние, ЭЭГ-предикторы, нейротропные препараты, Глиатон[®] (холина альфосцерат).

V.I. Cherniy¹ – MD, PhD, I.A. Andronova², G.A. Gorodnik², K.V. Nazarenko², T.V. Cherniy¹, M.A. Andronova²

¹ State Scientific Institution «Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» of State Management of Affairs, Kyiv

² Donetsk National Medical University named after M. Horvych, Donetsk

The study of EEG-predictors in patients with acute cerebral insufficiency complicated by vegetative state

Background. Depression of consciousness and levels of recovery of mental activity after the coma – an actual neurological problem. Apallic syndrome, or vegetative state, is one of the variants of recovery from protracted coma. The timely neurophysiological monitoring, pathogenetic treatment aimed on the stimulation of neuroplasticity, and the correct prediction of the course of this disease are relevant for the entire period of observation. **Objective.** The aim of the study was to examine EEG-predictors in patients with acute cerebral insufficiency complicated by vegetative state, the investigation of the efficiency of neurotropic drugs in patients with apallic syndrome. Materials and methods. We conducted the examination and treatment of 10 patients with acute cerebral insufficiency, complicated by vegetative state. The diagnosis of the vegetative state was established in the dynamics of observation of the patients on the basis of accepted international criteria. To conduct the studies, we used computer digital encephalographs Nihon-Kohden and Neuron-Spectrum, which have the ability to produce synchronous recording of 8 EEG channels and 1 ECG channel in 2nd standard abduction. Biosignal data were processed using copyright software package developed in graphical programming environment National Instruments LabVIEW, designed for high-precision laboratory studies. Statistical analysis was performed by software package MedSTAT. **Results.** The results of the researches showed the reduction of interhemispheric coherence in all frequency bands of the EEG in all parts of the brain that is a neurophysiologic predictor of the development of a vegetative state and will be maintained throughout the course of the disease. The cause of the decline of hemispheric relationship interaction was ischemic lesion of the cerebral cortex and its deep areas. This leads to disruption of connections between subcortical ganglia and the cerebral cortex, called separation phenomenon. The transformation of a vegetative state into «the state of small consciousness» is associated with increasing the consistency in alpha and beta bands on EEG in the symmetrical central areas (C₃-C₄), which is a sign of the recovery of the activity of the midbrain and diencephalic structures. After conducting the pharmacological tests with the drug Gliaton[®], there was a significant decrease ($p \leq 0,05$) in the level of disorganization of the EEG-pattern, bilaterally in the right and left hemisphere. **Conclusions.** The use of choline alfoscerate in the comprehensive treatment of patients with apallic syndrome led to the transformation of vegetative state into «the state of small consciousness» in five of the eight patients.

Keywords: quantitative electroencephalography, vegetative state, EEG-predictors, neurotropic drugs, choline alfoscerate.

Введение

Угнетение сознания и уровень восстановления психической деятельности после комы – это актуальная неврологическая проблема. Методы реабилитации посткоматозных состояний – один из самых сложных разделов интенсивной терапии. Течение постгипоксической энцефалопатии сопровождается развитием следующих состояний:

- затемненное сознание;
- делирий;
- апаллический синдром (pallium – плащ);
- хроническое вегетативное состояние;
- акинетический мутизм «бодрствующая кома»;
- синдром *Locked in* (взаперти) – разрыв кортикоспинальных и кортикобульбарных путей;
- смерть мозга – запредельная кома (диссоциированная смерть, респираторный мозг) [1].

Апаллический синдром, или вегетативное состояние, является

одним из вариантов выхода из длительной комы. Термин «хроническое вегетативное состояние» был введен в медицинскую литературу в 1972 г. Jennett и Plum. Другое название хронического вегетативного состояния – «апаллический синдром», так как кору головного мозга называют pallium – «плащ» [2].

Вегетативное состояние (ВС) характеризуется расстройствами функции коры больших полушарий головного мозга, проявляющимися отсутствием психической и познавательной деятельности (панагнозия и панапраксия), в то же время сохраняется чередование цикла сна и бодрствования с полной или частичной сохранностью вегетативных функций гипоталамуса и ствола мозга (спонтанное дыхание, сердечная деятельность и стабильное артериальное давление). По этиологии ВС подразделяют на две группы – травматического и нетравматического генеза. Причем черепно-мозговая травма (ЧМТ) является

причиной примерно в половине случаев. В основе клинического симптомокомплекса ЧМТ лежат морфологические (диффузное аксональное повреждение подкоркового белого вещества, некротические изменения коры головного мозга, зрительных бугров) и функциональные (дишиз) расстройства, с одной стороны, и процессы саногенеза, протекающие в рамках нейропластичности, – с другой [3].

ВС нетравматического генеза могут возникать при глобальной ишемии мозга в результате остановки сердца, дыхания, асфиксии; цереброваскулярных повреждениях, инфаркте мозга, при субарахноидальном кровоизлиянии, инфекциях, опухолях, эндогенных и экзогенных интоксикациях, ряде дегенеративных и метаболических заболеваний [4, 5].

В настоящее время проблема лечения ВС приобретает большое социальное значение в связи с увеличением его частоты, с социальными, материальными и моральными последствиями [6, 7].

В патогенезе ВС решающую роль играет сохранность связей коры больших полушарий, таламуса и восходящей ретикулярной формации. Функционирование связей коры с диэнцефальной и мезэнцефальной ретикулярной формацией влияет на уровень сознательного и когнитивного поведения [8]. Для перехода комы в ВС необходима функциональная сохранность ретикулярной формации среднего мозга [9]. Патологической основой вегетативного состояния является прогрессирующая валлеровская и трансинаптическая дегенерация комиссуральных и ассоциативных волокон головного мозга на фоне сниженного на 40–50% по сравнению с нормой церебрального метаболизма [10]. Это приводит к подавлению функций коры и восходящих активирующих влияний ретикулярной формации преимущественно в билатеральной фронтальной коре и теменно-височной области коры [11, 12].

Уровень бодрствования организма определяется функциональной активностью ретикулярной формации ствола головного мозга, гипоталамуса, базальных отделов лобной доли; а уровень сознания – активностью фронтопариетальных

ассоциативных центров [13]. С точки зрения нейрофизиологии вышеуказанные элементы сознания отражают степень биоэлектрической активности соответствующих нейрональных ансамблей, а оптимальный уровень сознания достигается сбалансированным действием возбуждающих и тормозных нейромедиаторов на нейроглиальные комплексы. При этом особую роль играют нейрональные сети режима ожидания [13]. Вышеуказанные паттерны в клинических условиях сопровождаются определенными нейрофизиологическими эквивалентами. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов в вегетативном состоянии наиболее часто регистрируется генерализованная медленноволновая активность (тета- и дельта-ритмы), иногда с признаками пароксизмальной активности и межполушарной асимметрии [14, 15]. У больных в вегетативном состоянии выделяют три паттерна ЭЭГ: диффузную полиморфную активность, альфа-, тета-кому, веретенообразную кому. По данным К. Higashi и соавт. [16], у 25% больных на ЭЭГ может доминировать альфа-активность в случае как подавления бодрствования, так и появления элементов сознания. Чет-

кой прогностической зависимости между вариантами ритма на ЭЭГ и исходом вегетативного состояния не обнаружено. При негативном прогнозе у больных отмечали выраженную депрессию биоэлектрической активности мозга вплоть до изоэлектрического молчания с отсутствием динамики ЭЭГ на афферентную стимуляцию.

Анализ межполушарной когерентности показал, что в дельта-диапазоне ее значения были крайне высокие и превышали 90% (самые высокие значения отмечались в задних отделах больших полушарий). Анализ средних значений межполушарной когерентности в тета-диапазоне выявил низкие значения как в передних, средних, так и в задних отделах (средние значения не достигали 60%). При функциональных нагрузках у 10 пациентов отмечалось повышение значений межполушарной когерентности в диапазоне 5–10 Гц, однако эти изменения не имели четко выраженных зональных различий [17, 18].

Концепция формирования патологических систем (ПС) в головном мозге, разработанная Г.Н. Крыжановским [19, 20], описывает нейропатологические изменения при острой церебраль-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов с ОЦН, осложненной вегетативным состоянием

Характеристики пациентов	Группа исследования			χ ²
	1-я	2-я	3-я	
Диагноз	ПС	ТЧМТ	ОНМК	
Количество человек в группе, n; Me (±ДИ (95%))	2 20 (2,3–48,8)	5 50 (21,0–79,0)	3 30 (7,1–60,3)	p=0,350
Мужчины, n; Me (±ДИ (95%))	– 0 (0,0–34,4)	3 60 (18,7–94)	2 40 (6–81,3)	p=0,122
Женщины, n; Me (±ДИ (95%))	2 40 (6–81,3)	2 40 (6–81,3)	1 20 (0,1–61,5)	p=0,741
ЭЭГ-паттерны при поступлении, Me (±ДИ (95%))*	16 (14–19)	16 (14–20)	16 (12–19)	p=0,121
Интегральный анализ ЭЭГ $kfc1 (\delta+\theta+\beta1)/(\alpha+\beta2)$ при поступлении, Me (±ДИ 95%)) ^{ИК}	4,84 (3,38–5,41) ³	4,36 (3,55–5,04) ³	3,23 (3,11–3,5) ^{1,2}	p=0,046
Возраст, Me (±ДИ (95%))	23 (21–23) ^{2,3}	43 (32–49) ¹	60 (40–79) ¹	p=0,026

Примечания: ¹ – статистически значимое различие с показателями 1-й группы, p<0,05 по W-критерию Вилкоксона; ² – статистически значимое различие с показателями 2-й группы, p<0,05 по W-критерию Вилкоксона; ³ – статистически значимое различие с показателями 3-й группы, p<0,05 по W-критерию Вилкоксона; * – группа ЭЭГ по классификации Жирмунской-Лосева при поступлении; ^{ИК} – значения 1-го интегрального коэффициента при поступлении.



ной недостаточности (ОЦН), обусловленной гипоксией.

В патогенезе постгипоксической энцефалопатии ключевую роль играют:

- деафферентация нейронов;
- формирование генераторов патологически усиленного нейронального возбуждения;
- формирование устойчивых патологических систем мозга;
- возникновение синдрома трофогенной дисрегуляции.

В концепции патогенетического лечения главным является предупреждение формирования устойчивых патологических систем мозга.

При этом вегетативное состояние отличается отсутствием самопроизвольной ментальной активности (декортикация) из-за обширных повреждений (диффузный аксональный перерыв) или дисфункции (по типу долговременной депрессии) подкорковых образований головного мозга с сохранением рефлекторной деятельности диэнцефальной области и ствола мозга, обеспечивающей цикличность сна и бодрствования. После шести месяцев нахождения в вегетативном состоянии шансы больных на выздоровление резко уменьшаются из-за прогрессирования некробиотических изменений в различных нейроглиальных комплексах, ответственных за нейропластичность. Поэтому временной фактор особенно важен при ведении больных данного профиля; а своевременный нейрофизиологический мониторинг, патогенетическое лечение, направленное на стимуляцию нейропластичности, и правильный прогноз течения данного заболевания актуальны в течение всего периода наблюдения [21, 22].

По-видимому, в основе нарушения сознания при вегетативном состоянии лежит феномен структурно-функционального разобщения полушарий и ассоциативных центров, что нарушает биологические паттерны проекции внутримозговой импульсации на корковые поверхности (по теории И.П. Пав-

лова). Несмотря на разнообразие вариантов первичного повреждения ЦНС, приводящего к вегетативному состоянию, очевидна схожесть клинических проявлений у различных больных, что свидетельствует о существовании общих патофизиологических механизмов потери и восстановления сознания. Выявление этих механизмов позволит совершенствовать методы лечения, которые пока в основном сводятся к уходу и правильному кормлению пациентов [21].

Цель исследования: изучить ЭЭГ-предикторы у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием. Исследовать эффективность применения нейротропных препаратов у больных с апаллическим синдромом.

Материалы и методы

Исследование проводилось в течение 2011–2014 годов на базе отделений интенсивной терапии общего профиля и интенсивной терапии нейрохирургического профиля клиники ДОКТМО г. Донецка.

Проводилось обследование и лечение 10 больных с острой церебральной недостаточностью (ОЦН), осложненной вегетативным состоянием. Причины ОЦН: у двух женщин – постасистолический синдром (ПС), асистолия вследствие осложненных родов, у пяти больных – как исход тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ), у троих больных – как следствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (у одного – по геморрагическому типу, у двоих – по ишемическому). Диагноз вегетативного состояния был выставлен в динамике наблюдения за больными на основании принятых международных критериев [23–25].

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование по типу «случай – контроль». Группы пациентов с асистолией, ЧМТ и мозговым инсультом, их характеристика представлены в табл. 1.

Было проведено обследование 10 пациентов, которые после по-

вреждения головного мозга находились в коме с последующим выходом в ВС.

Больные с апаллическим синдромом вследствие ПС поступили на 4–10-е сутки от момента асистолии и развития мозговой катастрофы. Больные с ТЧМТ и мозговым инсультом поступили в остром периоде заболевания и вышли из коматозного состояния в вегетативный статус.

У всех пациентов на момент поступления уровень сознания по шкале комы Глазго оценивался как кома I–II. Отмечались спонтанные движения жевательной мускулатуры. Самостоятельное адекватное дыхание отсутствовало у 5 больных. Им была выполнена трахеостомия и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) кислородно-воздушной смесью респиратором Hamilton G-4.

Критерием выхода из комы считалось появление реакции пробуждения – открывание глаз, возникающее спонтанно или на любой вид раздражителя. После окончания периода комы состояние всех пациентов соответствовало критериям вегетативного состояния.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 79 лет, пациенты с острой церебральной недостаточностью, обусловленной асистолией, острым мозговым инсультом или черепно-мозговой травмой. Уровень нарушения сознания при поступлении в стационар не менее 4 и не более 8 баллов по шкале комы Глазго; развитие у больных панапраксии и панагнозии. Использовались диагностические критерии для постановки диагноза «вегетативное состояние», которые были утверждены Американской академией неврологии, приняты на Международном конгрессе по реабилитационной медицине в 1995 г., одобрены в 2001 г. на Европейском конгрессе по интенсивной терапии в Брюсселе и в настоящее время являются общепринятыми: отсутствие признаков осознания пациентом себя и окружающего; отсутствие осознанных, повторяющихся целенаправленных

ответов на слуховые, зрительные, тактильные или болевые стимулы; восстановление цикла «сон – бодрствование»; функциональная активность гипоталамуса и ствола мозга, достаточная для поддержания спонтанного дыхания и адекватной гемодинамики, наличие различных вариантов краниальных (зрачковых, окулоцефалических, корнеальных, окуловестибулярных, глоточного) и спинальных рефлексов, недержание мочи и кала [23–25].

Использовали критерии трансформации вегетативного состояния в «состояние малого сознания» (более благоприятную клиническую форму):

- выполнение пациентом простых команд (перевод взгляда по просьбе, показывание языка, сжимание и разжимание кисти и т.д.);
- ответ на вопрос «да/нет» жестами или словами;
- произнесение разборчивых слов;
- устойчивые поведенческие реакции на соответствующие стимулы (плач или улыбка в ответ на соответствующие зрительные, слуховые стимулы);
- целенаправленные движения к предметам, удержание их в руке;
- устойчивая фиксация взгляда и слежение за предметами [24].

Обязательно согласие родственников пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: кома III степени, пациенты с поражением мозга и уровнем нарушения сознания при поступлении по шкале комы Глазго 3 балла, наличием двустороннего фиксированного мидриаза, некорректируемым средним артериальным давлением при поступлении менее 90 мм рт.ст., SpO₂ при поступлении <93%, наличием сопутствующих некомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования. Частая полнотелая экстра-

систолия более 5 в 1 минуту, АВ-блокады II–III степени, синдром слабости синусового узла. Отсутствие согласия родственников пациента на участие в исследовании.

Длительность наблюдения пациентов – от 2 до 8 месяцев.

По результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга при поступлении у больных отмечались явления отека-набухания головного мозга, наиболее выраженные в больших полушариях мозга. При выполнении КТ головного мозга в динамике на 20–25-е сутки пребывания в ОИТ отмечалась более четкая дифференцировка серого и белого вещества головного мозга, однако желудочковые системы мозга имели тенденцию к расширению. В дальнейшем при выполнении контрольных КТ-исследований у всех пациентов отмечались выраженные атрофические изменения коры больших полушарий в виде расширения желудочков мозга и подболобочных пространств, множественных кистозных образований в проекции коры головного мозга. В данной статье представлены исследования больных в стадии персистирующего вегетативного состояния по классификации Джаннетта, Плама [26].

Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев, обследованных соматически и неврологически.

Оценивали клинические формы расстройств сознания, соматический и неврологический статус, глубину коматозного состояния пациентов с помощью шкалы комы Глазго (ШКГ), Глазго-Питтсбургской шкалы комы, Скандинавской шкалы инсультов (СШИ) ежедневно в течение всего периода наблюдения. Проводили КТ и магнитно-резонансную томографию головного мозга, транскраниальное доплерографическое исследование экстра- и интракраниальных сосудов (аппарат DWL EZ-Dop V2.1 (Germany)).

Исследование пациентов проводили в специально оборудованном реанимационном зале (лаборато-

рия по исследованию функции мозга). Регистрацию ЭЭГ производили на 8-канальном цифровом компьютерном энцефалографе «Нейрон-Спектр-1» и «Nihon-Kohden EEG-1200». Наложение ЭЭГ-электродов согласно международной системе «10–20». Схема коммутации 8-канальная, монополярная с общими ушными референтными электродами. Регистрация биосигналов производилась с частотой квантования 256 Гц. Чувствительность ЭЭГ-каналов 10 мкВ/мм. Фоновая запись ЭЭГ производилась длительностью 300 секунд. Использовали фотостимуляционные пробы на частотах 2, 5, 10, 15, 20, 25 Гц. Сохраняли исходные записи биосигналов в цифровом формате, без применения программных средств фильтрации в файл с расширением EDF (European Data Format). Обработка биосигналов производилась в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments LabVIEW [12]. Предобработка биосигналов включает в себя процесс программной фильтрации. Применяются сетевые фильтры ЭЭГ-каналов с центральной частотой фильтрации 50 Гц. Также для предобработки ЭЭГ-каналов используются фильтры низких частот с пороговым значением фильтра в 35 Гц и фильтры высоких частот со значением 0,1 Гц. Спектральный анализ биосигналов производится с помощью математического аппарата быстрого преобразования Фурье (БПФ) [28]. Анализировали 5 безартефактных эпох длительностью 4 секунды. С целью улучшения качества спектрального анализа использовалась оконная функция Ханнинга [28], перекрытие окна 50%, размер окна 1024 семпла. Разрешение метода составляет 0,1 Гц. Спектр нативного ЭЭГ-сигнала раскладывается на составляющие диапазоны: дельта-ритм – 0,5–3,9 Гц, тета- – 4–7,9 Гц, альфа-1 – 9,5–11 Гц, альфа суммарно – 8–12,9 Гц, бета-1 – 13–20 Гц, бета-2 – 20,5–35 Гц.

Во время проведения фармакологических проб проводился ЭЭГ-



Таблица 2. Уровень неврологического дефицита по шкале комы Глазго и Глазго-Питтсбургской шкале у исследуемых пациентов с вегетативным состоянием в динамике лечения, исход лечения

Шкала	Усредненно КГ	Вегетативное состояние				W-критерий Вилкоксона
		1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап	
Данные	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	
n	20	10	10	10	8	
ШКГ	15	7 (6–7)	6 (6–7)	8 (7–9)	8 (8–9)	P>0,05
ГПШ	35	25 (24–26)	24 (24–25)	27 (26–28)	26 (25–26)	P>0,05

Таблица 3. Значения показателей абсолютной спектр-мощности (мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$) у больных с вегетативным состоянием в динамике исследования

АСМ, мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$	Контрольная группа	Этапы исследования				Ранговый критерий Краскела-Уоллиса
		1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап	
Данные	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	
n	20	10	10	10	8	
δ	5,42 (5,5–5,95)	38,65 (16,53–257,25) ^{*2}	16,22 (6,89–27,96) ^{*1}	42,82 (18,95–162,27) [*]	39,17 (4,69–48,59) [*]	P<0,05
θ	4,46 (5,2–5,7)	5,25 (3,52–47,1)	4,87 (1,99–17,74)	6,61 (2,9–24,09)	4,13 (2,53–11,8)	P>0,05
$\alpha 1$	11,95 (8,5–13,32)	1,18 (0,4–5,24) [*]	0,83 (0,35–1,59) [*]	1,14 (0,84–1,95) [*]	0,98 (0,41–1,68) [*]	P>0,05
αS	16,54 (12,2–18,9)	3,9 (1,11–11,26) ^{*2}	1,63 (0,84–2,9) [*]	2,61 (1,77–5,52) [*]	2,47 (1,06–3,89) [*]	P<0,05
$\beta 1$	2,18 (1,5–2,39)	1,72 (0,46–3,58)	0,97 (0,57–1,63) [*]	0,88 (0,74–1,64) [*]	1,02 (0,62–2,59)	P>0,05
$\beta 2$	1,19 (1,09–1,26)	0,96 (0,78–5,38) ²	0,64 (0,49–0,92) [*]	0,56 (0,28–1,95)	0,82 (0,44–6,32)	P<0,05

Примечания: * – достоверность различий с КГ (p<0,05; W-критерий Вилкоксона (W-W)); ¹⁻⁴ – достоверность различий с данными на 1, 2, 3 и 4-м этапах исследования (p<0,05; T-критерий Вилкоксона (T-W)).

и ЭКГ-мониторинг начиная от момента введения препарата и до достижения целевой дозы. В случаях введения препаратов холина альфосцерата (Глиятон®), амантадина, цитофлавина, цитиколина запись производилась до и на 40-й минуте после введения полной дозы препарата. При введении препаратов бензодиазепинового ряда (сибазон 0,5% раствор) применяли методику исследования, предложенную проф. А.Н. Кондратьевым, к.м.н. Е.А. Кондратьевой «Протокол обследования и проведения интенсивной терапии у больных в вегетативном состоянии» [29].

Для оценки динамики нейрофизиологических изменений изучали усредненные показатели спектрального анализа ЭЭГ по 8 отведениям, в частности абсолютную (АСМ) и относительную спектральную мощность (ОСМ).

Показатели усредняли путем вычисления медианного значения спектральной плотности в каждом диапазоне в 8 отведениях.

Для исследования различных медиаторных систем ЦНС изучали т.н. узкие диапазоны, отражающие их активность [30, 31]. Целый ряд публикаций связывают активность определенных диапазонов ЭЭГ с функционированием различных медиаторных систем ЦНС. Медленные биоэлектрические процессы мозга с частотой ниже 1 Гц отражают активность нейроглиальной популяции, церебральный энергетический обмен, процессы мозгового метаболизма. Полоса частоты ЭЭГ 6–7,5 Гц связана с холинергической системой, диапазон 5–6 Гц – с серотонинергической системой, диапазон 4–5 Гц – с адренергической системой, диапазон 11–12 Гц – с активацией дофаминергической

системы, диапазон 24–25 Гц (бета-2) – с серотонинергической системой [30–32].

По данным литературы, основными ЭЭГ-эффектами активации рецепторов глутамата являются усиление ритмов в диапазоне 0,5–3 Гц (то есть в диапазонах дельта-активности) и ослабление – в полосе частот 8–26 Гц (в диапазоне альфа- и бета-ритмов) [32].

Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [33]. Реактивность мозга оценивалась по изменению АМС на основании классификации типов реакции ЦНС [34].

Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики, пакетов прикладных программ MedSTAT [35].

Исследование было разделено на 4 этапа: I этап – исследование

фоновых показателей при поступлении пациентов в отделение интенсивной терапии; II этап – 1-е–3-и сутки проведения интенсивной терапии; III этап – 4-7-е сутки проведения интенсивной терапии; IV этап – срок наблюдения, превышающий 7 суток (до восьми месяцев). Результаты лечения и исходы: трансформация вегетативного состояния в «состояние малого сознания» у 5 больных, состояние без изменений – у 3 пациентов, 2 больных умерли.

Результаты и обсуждение

Изучение неврологического дефицита по шкале комы Глазго и Глазго-Питтсбургской шкале у исследуемых пациентов с вегетативным состоянием в исследуемые периоды свидетельствует об отсутствии динамики при трансформации коматозного состояния в вегетативный статус (табл. 2).

При поступлении в нейрохирургическое отделение ИТ уровень нарушения сознания у всех 10 (100%) пациентов составил 6–7 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ), что соответствовало коме I степени. Только на 3-м этапе исследования (4–7-е сутки) неврологический дефицит у пациентов был зафиксиро-

ван на уровне 8–9 баллов ШКГ, что соответствовало сопору.

В результате проведенных нами исследований установлено, что фоновая ЭЭГ покоя у больных с острой церебральной недостаточностью вследствие ишемического повреждения имеет ряд характерных особенностей.

Отмечено значительное снижение амплитуды ЭЭГ покоя до 30–50 мкВ, без четко выраженных зональных различий. На фоновой ЭЭГ покоя доминирует дельта-активность, субдоминирующим является тета-ритм (табл. 3). Изменение показателей абсолютной спектр-мощности (мкВ/√Гц) у больных с вегетативным состоянием в динамике исследования свидетельствует о повышении АСМ δ-диапазона и параллельном снижении АСМ альфа1- и альфаS-диапазона. Отмечается снижение АСМ или тенденция к снижению бета1- и бета2-диапазона. АСМ тета-диапазона в процессе исследования не отличалась от контрольной группы.

Полученные данные подтверждаются исследованием показателей относительной (%) спектр-мощности у этих больных в исследуемые периоды (табл. 4). Тотальное доминирование

δ-активности (60–81%) при скромных цифрах θ-активности (7–18%) свидетельствует об отсутствии компенсаторных возможностей мозга, перенесшего ОЦН. α-активность сведена к минимуму, редуцирована β-активность (больше β2).

Проведенный когерентный анализ ЭЭГ позволил выявить особенности нарушений интегральных межполушарных (МП) (табл. 5) и внутриволношарных (ВП) взаимодействий в мозге у больных с вегетативным состоянием. При оценке средних значений показателей МП-когерентности у больных с вегетативным состоянием на этапах исследования установлено, что максимальное снижение МП-когерентности зафиксировано в отведениях Fp1-Fp2, C3-C4, O1-O2. В отведении T3-T4 существенного изменения МП-когерентности не выявлено.

Отмечены снижение или тенденция к снижению МП-когерентности в так называемых диагональных отведениях (Fp1-T4, Fp1-T4, C3-O2, C4-O1).

При исследовании МП-когерентности по диапазонам установлено резкое ослабление (p<0,05, W-W, кКУ) МП-взаимодействия преимущественно в альфа-частотном диапазоне ЭЭГ по сравнению

Таблица 4. Значения показателей относительной спектр-мощности (%) у больных с вегетативным состоянием в динамике исследования

ОСМ (%)	Усредненно КГ	Этапы исследования				Ранговый критерий Краскела-Уоллиса
		1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап	
Данные	Me (±95%)	Me (±95%)	Me (±95%)	Me (±95%)	Me (±95%)	
n	20	10	10	10	8	
δ	18,19 (17,5–20,95)	75,32 (55,64–84,16)*	60,76 (55,64–67,67)*	81,07 (69,81–90,37)*	68,7 (58,46–80,05)*	P>0,05
θ	14,96 (12,2–15,7)	12,56 (7,92–15,11)*2	18,57 (17,55–25,8)*1,3,4	7,18 (5,86–16,26)2	11,81 (9,04–16,33)2	P<0,05
α1	40,15 (35,5–46,32)	1,53 (0,63–3,16)*2	3,39 (2,78–4,33)*1,3	2,02 (1,06–2,51)*2	2,38 (1,36–4,46)*	P<0,05
αS	55,54 (46,2–62,9)	3,7 (2,14–8,31)*	7,22 (5,77–8,44)*	4,25 (2,42–7,62)*	5,62 (3,5–9,83)*	P>0,05
β1	7,31 (6,0–9,39)	1,63 (1,08–4,78)*	3,98 (1,76–6,81)*	1,36 (1,01–3,66)*	3,53 (1,74–5,54)*	P>0,05
β2	3,99 (1,99–4,26)	1,39 (0,75–2,3)*	2,74 (1,26–5,08)3	1,01 (0,52–1,72)*2	5,18 (1,0–10,94)	P<0,05

Примечания: * – достоверность различий с КГ (p<0,05; W-критерий Вилкоксона (W-W)); 1–4 – достоверность различий с данными на 1, 2, 3 и 4-м этапах исследования (p<0,05; T-критерий Вилкоксона (T-W)).



Таблица 5. Средние значения показателей межполушарной когерентности (%) у больных с вегетативным состоянием на этапах исследования

Ср. значения	Fr_1-Fr_2	T_3-T_4	C_3-C_4	O_1-O_2	Fr_1-T_4	Fr_2-T_3	C_3-O_2	C_4-O_1
КГ	0,58 (0,48–0,78)	0,1 (0,1–0,28)	0,95 (0,83–0,99)	0,51 (0,3–0,71)	0,22 (0,09–0,35)	0,24 (0,04–0,25)	0,23 (0,08–0,25)	0,1 (0,08–0,21)
1-й этап	0,11 (0,09–0,27)*	0,1 (0,06–0,13)	0,17 (0,11–0,96)	0,08 (0,07–0,13)*	0,08 (0,05–0,11)	0,08 (0,04–0,12)	0,09 (0,07–0,11)	0,08 (0,06–0,15)
2-й этап	0,11 (0,04–0,27)*	0,08 (0,04–0,09)	0,12 (0,1–0,93)	0,1 (0,06–0,19)*	0,07 (0,03–0,1)	0,06 (0,05–0,1)	0,08 (0,06–0,12)	0,08 (0,06–0,12)
3-й этап	0,3 (0,13–0,42)*	0,08 (0,05–0,13)	0,9 (0,28–0,95)	0,22 (0,11–0,4)*	0,07 (0,05–0,13)	0,08 (0,06–0,12)	0,09 (0,08–0,15)	0,08 (0,06–0,12)
4-й этап	0,16 (0,05–0,39)*	0,12 (0,05–0,23)	0,17 (0,09–0,88)	0,1 (0,08–0,25)*	0,08 (0,06–0,15)	0,1 (0,06–0,18)	0,11 (0,07–0,16)	0,13 (0,08–0,19)

Примечания: * – достоверность различий с КГ ($p < 0,05$; W-критерий Вилкоксона (W-W)).

с нормой в симметричных лобных отделах (Fr_1-Fr_2), в симметричных височных областях (T_3-T_4), в центральных (C_3-C_4) и окципитальных (O_1-O_2) отведениях, что отражает тормозное состояние коры с развитием феномена функционального разобщения полушарий [36].

Зафиксирован факт резкого ослабления МП-взаимодействия в Fr_1-Fr_2 и C_3-C_4 корковых областях, в диапазонах низкочастотного β_1 - и высокочастотного β_2 -ритма, что свидетельствует о недостаточности активирующих влияний регуляторных структур разного уровня [37, 38].

Установлено резкое ослабление ($p \leq 0,05$, W-W, κ КУ) МП-взаимодействия в δ - и θ -частотных диапазонах ЭЭГ по сравнению с нормой в симметричных лобных отделах (Fr_1-Fr_2), в симметричных височных областях (T_3-T_4), в центральных (C_3-C_4) и окципитальных (O_1-O_2) отведениях, диагональных отведениях (Fr_1-T_4 , Fr_1-T_4 , C_3-O_2 , C_4-O_1).

Нужно отметить, что уровень МП-когерентности в симметричных височных областях (T_3-T_4) в θ -диапазоне практически не изменялся или даже повышался. Таким образом, исследование МП-когерентности у больных в вегетативном состоянии свидетельствует о практически тотальном снижении МП-взаимодействия во всех частотных диапазонах ЭЭГ по всем отделам мозга с момента поступления и в течение всего периода наблюдения. Причиной

снижения МП-взаимодействия при вегетативном состоянии является как ишемическое поражение коры головного мозга, так и ишемия глубинных отделов мозга, что приводит к нарушению связей между подкорковыми ганглиями и корой головного мозга, получившему название «феномен разобщения коры и подкорки». Поэтому снижение МП-взаимодействия во всех частотных диапазонах ЭЭГ является нейрофизиологическим предиктором развития вегетативного состояния и сохраняется на всем протяжении заболевания.

При регрессиентном течении ЧМТ признаком восстановления активности структур среднего мозга и диэнцефальных структур является повышение сочетанности в альфа- и бета-диапазоне в симметричных центральных отделах (C_3-C_4). Усиление межполушарных диагональных когерентных связей (C_3-O_2 , C_4-O_1) фоновой ЭЭГ в альфа-диапазоне отражает восстановление активности верхнестволовых структур мозга и лимбической системы [39].

На фоне интенсивной терапии на третьем этапе исследования (4–7-е сутки проведения интенсивной терапии) отмечено восстановление МП-взаимодействия или тенденция к восстановлению во всех частотных диапазонах ЭЭГ, но преимущественно в альфа-, дельта- и тета-диапазоне, в центральных (C_3-C_4) и в меньшей степени в сим-

метричных лобных отделах (Fr_1-Fr_2) и окципитальных (O_1-O_2) отведениях. Этот эффект постепенно редуцируется в четвертом периоде исследования.

Учитывая тотальное снижение МП-взаимодействия во всех частотных диапазонах ЭЭГ по всем отделам мозга, нейрофизиологическим предиктором феномена разобщения у больных с вегетативным состоянием могут служить средние значения показателей межполушарной когерентности (табл. 5). Особенности перестройки межцентральных отношений, полученных с использованием когерентного анализа ЭЭГ, являются наиболее информативными показателями, отражающими состояние сознания. Значения среднего уровня когерентности ЭЭГ коррелируют со степенью нарушения сознания: прогрессирующее снижение при углублении комы и смерти, восстановление – при регрессе коматозного состояния и восстановлении сознания [40].

При изучении нейромедиаторного профиля ЦНС (узкие диапазоны частот ЭЭГ, соответствующие активации различных нейромедиаторных систем в ЦНС) установлено преобладание нейроглиальной активности в диапазоне от 0,5 до 1 Гц и субдоминирование на частотах 4–5 Гц, отражающее активность адренергической нейромедиаторной системы (табл. 6).



Таблица 8. Изменения показателей относительной (%) спектр-мощности у больных с вегетативным состоянием в ответ на нейрометаболическое воздействие

ОСМ, %	Фон	Глиатон®	Цитофлавин	ПК-мерц	Цитиколин	Сибазон 5 мг	Сибазон 10 мг
	f	g	c	pkm	cit	s5	s10
Дельта	76,6 (28,4–125,8)*	63,8 (34,2–88,1)*	56,8 (10,7–71,3)*	65,1 (14,1–75,5)*	69,1 (12,3–85,6)*	77,6 (8,2–99,6)*	71,7 (9,6–83,5)*
Тета	14,7 (7,4–22,8)	13,9 (7,9–12,9)	31,5 (9,08–43,5)	23,4 (10,5–41,5)	14,9 (5,1–36,08)	8,5 (3,0–36,7)	12,7 (5,4–35,7)
Альфа I	1,4 (0,52–1,6)* g cit	4,7 (1,4–9,7)* f	2,1 (0,3–4,5)*	2,9 (1,1–4,4)*	3,5 (1,8–13,3)* f	2,5 (0,50–5,9)*	2,7 (0,7–5,1)*
Альфа S	4,09 (1,3–8,6)*	9,6 (1,9–12,8)*	5,2 (0,8–7,8)*	6,3 (2,03–7,9)*	7,5 (3,5–25,04)*	5,7 (1,4–7,8)*	6,8 (1,8–11,9)*
Бета I	1,9 (0,8–2,4)* cit s5 s10	4,8 (0,9–6,05)	1,4 (0,15–3,7)*	2,1 (0,80–3,2)*	3,9 (1,9–13,1) ^f	4,9 (2,2–26,2) ^f	5,1 (1,9–12,9) ^f
Бета II	2,1 (1,6–5,05)*	5,5 (2,8–19,03) ^{c pkm}	0,7 (0,3–0,9)* g cit s5 s10	1,5 (0,4–1,6)* g	3,9 (1,6–12,9)* ^c	2,9 (1,7–21,3) ^c	4,7 (2,5–16,4) ^c

Примечания: * – достоверность различий с КГ ($p < 0,05$; W-критерий Вилкоксона (W-W)), ^{f g c pkm cit s5 s10} – достоверность различий с данными до введения (фон – f), после введения Глиатона® (g), цитофлавина (c), ПК-мерца (pkm), цитиколина (cit), 5 мг сибазона (s5) и 10 мг сибазона (s10) ($p < 0,05$; T-критерий Вилкоксона (T-W)).

Таблица 9. Изменение интегрального показателя $kfc1 ((\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2))$ в левом (L) и правом (R) полушарии у больных с вегетативным состоянием в ответ на нейрометаболическое воздействие

ИП	Фон	Глиатон®	Цитофлавин	ПК-мерц	Цитиколин	Сибазон 5 мг	Сибазон 10 мг
	f	g	c	pkm	cit	s5	s10
1 kfc L	17,4 (4,9–19,2)*	7,1 (1,4–9,6)* pkm s5 s10	14,8 (1,7–18,1)* s10	23,5 (13,3–52,4)* ^g	15,5 (6,5–46,8)*	20,9 (12,1–145,8)* ^g	19,6 (16,1–106,0)* ^{g c}
1 kfc R	16,2 (6,6–20,5)* ^g	5,2 (1,4–9,4)* f pkm cit s5 s10	12,6 (2,5–16 2)* pkm s5 s10	24,6 (14,9–58,7)* ^{g c}	19,2 (9,6–69,9)* ^g	26,7 (15,7–89,6)* ^{g c}	21,6 (17,2–113,2)* ^{g c}

Примечания: * – достоверность различий с КГ ($p < 0,05$; W-критерий Вилкоксона (W-W)), ^{f g c pkm cit s5 s10} – достоверность различий с данными до введения (фон – f), после введения Глиатона® (g), цитофлавина (c), ПК-мерца (pkm), цитиколина (cit), 5 мг сибазона (s5) и 10 мг сибазона (s10) ($p < 0,05$; T-критерий Вилкоксона (T-W)).

Глиатон® вызывает снижение АСМ дельта- и тета-диапазона в ответ на введение препарата.

При введении Глиатона® происходит снижение ОСМ дельта-диапазона, повышение ОСМ в альфа1 и альфаS-диапазоне.

Установлена активация (рост ($p \leq 0,05$)) спектральной мощности в диапазонах бета-ритма, наиболее выраженная в поддиапазоне бета2, что отражает процессы корковой ирригации.

В результате получено значимое снижение ($p \leq 0,05$) уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна при ОЦН, зафиксированное после проведения фармакологических проб с препаратом Глиатон® – билатерально в правой и левой гемисфере зафиксировано снижение ($p \leq 0,05$) значений 1 kfc R, 1 kfc L (табл. 9).

Введение бензодиазепинов реализовывало протокол обследования

больных в вегетативном состоянии, разработанный А.Н. Кондратьевым и Е.А. Кондратьевой [4]. Патофизиологическая концепция протокола: после стабилизации соматических функций организма пострадавшего, завершения некробиотических процессов и биохимических нарушений в головном мозге, стабилизации ликворообращения и церебральной гемодинамики главной причиной резкого нарушения жизнедеятельности головного мозга является формирование устойчивой патологической системы (доминанты). Разрушение такой доминанты является основой для выхода больного из вегетативного состояния. После записи фоновой ЭЭГ и проведения стимуляционных проб (фото-, фоностимуляция) проводится проба с введением бензодиазепинов: сибазона по 5 мг в нарастающей дозировке до максимальной дозы 30 мг.

Проба считалась положительной, если на фоне исходно низкоамплитудной ЭЭГ появляются альфа- и бета-волны; если на фоне исходной генерализованной медленноволновой активности (θ - и δ -диапазона) появляются устойчивые быстрые формы; если исходно регистрировался паттерн дезорганизованной полиморфной активности, то на введение бензодиазепинов появляются устойчивые быстрые формы активности (альфа-ритм). Проба считалась отрицательной, если при введении препарата в максимальной дозе перестроен паттерн ЭЭГ не происходило. При реализации данного протокола проба была положительной у 5 пациентов, которые впоследствии вышли на уровень мало-го сознания.

Препараты бензодиазепинового ряда (сибазон) в дозе 5 мг вызывали

активацию ($p \leq 0,05$) в дельта-диапазоне при тенденциях к редуцированию ($p > 0,05$) тета-активности. При введении 10 мг сибазона в диапазонах медленноволновых колебаний (0,5–7,9 Гц) данная тенденция сохранялась. Отмечалась выраженная дезорганизация ЭЭГ-паттернов в ответ на введение сибазона в обеих дозировках, выявлено возрастание значения 1 kfc, наиболее выраженное в правой гемисфере (табл. 7–9). Повидимому, у наших пациентов в основе вегетативного состояния лежит тяжелое нарушение, а возможно, необратимая потеря функции нейронов и межнейронных связей, и функциональный патофизиологический компонент в структуре вегетативного состояния отсутствует.

Таким образом, мы выявили, что у больных с апаллическим синдромом отмечались выраженные изменения ЭЭГ-паттерна, проявляющиеся в преобладании медленноволновой активности ЭЭГ преимущественно дельта-диапазона. Вегетативное состояние сопровождалось истощением нейромедиаторных систем (дофаминергической, серотонинергической и холинергической), активацией нейроглии и метаболических процессов в мозге. Интенсивная терапия больных с вегетативным состоянием проводилась в соответствии с существующими протоколами [41], дополнительно проводилась нейрометаболическая терапия пост-коматозных состояний [42].

Соблюдались следующие принципы терапии:

- соответствие терапии выраженности, виду и длительности психических, неврологических и соматических расстройств, а также индивидуальным особенностям (возраст, вес, правшество-левшество);
- постепенность наращивания комплексной терапии;
- предпочтение минимально эффективных доз;
- прекращение изменения терапии при первых признаках положительного эффекта;
- изменение терапии после заключения об отсутствии динамики и побочных эффектов;
- непрерывность лечения: при

дефицитарных расстройствах чередовать курсы нейрометаболических средств с купированием и профилакированием продуктивной симптоматики;

- соблюдение комплексности воздействия – применять не только лекарственное, но и немедикаментозное (психостимулотерапия) лечение;
- обязательный учет степени поражения мозга (стволового, подкоркового, полушарного);
- восстановление межполушарного взаимодействия путем стимуляции или торможения отдельных нейромедиаторных систем целенаправленной нейрометаболической терапии;
- использование фармакологических проб, оценки реакций на нейрометаболические препараты для формирования комплекса терапии.

В результате проводимой интенсивной терапии у 5 больных произошла трансформация вегетативного состояния в «состояние малого сознания», а у 3 больных состояние было без существенной динамики. Двое больных умерло.

Применение холина альфосцерата (Глиатон® 2–4 г/сутки) в комплексной терапии больных с апаллическим синдромом наиболее эффективно влияло на динамику электроэнцефалографической активности за счет коррекции холинергической недостаточности, что в конечном итоге влияло на трансформацию вегетативного состояния в «состояние малого сознания» у пяти больных из восьми.

Выводы

Исследование МК у больных в вегетативном состоянии свидетельствует о тотальном снижении межполушарного взаимодействия во всех частотных диапазонах ЭЭГ по всем отделам мозга, что является нейрофизиологическим предиктором развития вегетативного состояния и сохраняется на всем протяжении заболевания.

Причиной снижения межполушарного взаимодействия при вегетативном состоянии является как

ишемическое поражение коры головного мозга, так и ишемия глубинных отделов мозга, что приводит к нарушению связей между подкорковыми ганглиями и корой головного мозга, получившему название «феномен разобщения».

Трансформация вегетативного состояния в «состояние малого сознания» сопровождается на ЭЭГ повышением сочетанности в альфа- и бета-диапазоне в симметричных центральных отделах (C_3-C_4), что является признаком восстановления активности структур среднего мозга и диэнцефальных структур. Характерно усиление межполушарных диагональных когерентных связей (C_3-O_2 , C_4-O_1) фоновой ЭЭГ в альфа-диапазоне, что отражает восстановление активности верхнестволовых структур мозга и лимбической системы.

При анализе ЭЭГ-спектров узких диапазонов, отражающих активность нейромедиаторного профиля, установлено, что у пациентов с апаллическим синдромом наблюдается выраженная недостаточность дофаминергической, серотонинергической и холинергической нейромедиаторных систем при чрезмерной активации нейроглиального комплекса.

При анализе ОСМ ЭЭГ-спектров узких диапазонов установлено снижение всех исследуемых диапазонов по сравнению с контрольной группой. ОСМ ЭЭГ-диапазона с частотой 4–5 Гц, отражающая адренергическую активность, существенно не изменялась.

В процессе изучения реакции ЦНС на введение нейрометаболических препаратов наиболее эффективным оказался холин альфосцерат (Глиатон®). После проведения фармакологических проб с препаратом Глиатон® было зафиксировано значимое снижение ($p \leq 0,05$) уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна билатерально в правой и левой гемисфере.

Применение Глиатона® (холин альфосцерата) в комплексной терапии больных с апаллическим синдромом привело к трансформации вегетативного состояния в «состояние малого сознания» у пяти больных из восьми. ■



Список литературы

1. Попова Л.М. Нейрореаниматология. – М.: Медицина, 1983. – 175 с.
2. Кондратьева Е.А., Яковенко И.В. Вегетативное состояние (этиология, патогенез, диагностика и лечение). – СПб.: ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава России, 2014. – 363 с.
3. Восстановление сознания как проявление нейропластичности / М.М. Одинак, С.А. Живолупов, В.В. Паномарев, Н.А. Рашидов, И.Н. Самарцев // Вопросы нейрохирургии. – 2014. – №1. – С. 33–41.
4. Клинико-диагностические аспекты вегетативного состояния: Учебно-методическое руководство / Гимранов Р.Ф., Кубанов З.А., Князева М.И. и соавт. – М.: РУДН, 2007. – 15 с.
5. Кондратьева Е.А. Вегетативное состояние: эпидемиологические, клинические и патофизиологические аспекты / Е.А. Кондратьева // Материалы V съезда Межрегиональной ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада. – СПб., 2009. – С. 3–16.
6. Jennett B. The vegetative state: medical facts, ethical and legal dilemmas / B. Jennett. – Cambridge: Cambridge University Press, 2002. – 167 p.
7. Detecting awareness in the vegetative state – supplementary online material-view response to comments / Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al. // Science. – 2006. – Vol. 313. – P. 1402.
8. Brain function in the vegetative state / Laureys S., Antoine S., Boly M. et al. // Acta Neurol. Belg. – 2002. – Vol. 102. – №4. – P. 177–185.
9. Residual cerebral activity and behavioral fragments can remain in the persistently vegetative brain / Schiff N.D., Ribary U., Moreno D.R. et al. // Brain. – 2002. – Vol. 125. – №6. – P. 1210–1234.
10. Differences in brain metabolism between patients in coma, vegetative state, minimally conscious state and locked in syndrome / Laureys S. et al. // Eur. J. Neurol. – 2003. – Vol. 224. – №1. – P. 24–32.
11. PET scanning and neuronal loss in acute vegetative state / Laureys S. et al. // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1825–1826.
12. The new neuroscience frontier: Promoting neuroplasticity and brain repair in traumatic brain injury / Defina P. et al. // Clin Neuropsychol. – 2009. – Vol. 23. – №8. – P. 1391–1399.
13. Baars B. Brain, conscious experience and the observing self / Baars B., Ramsoy T., Laureys S. // Trends Neurosci. – 2003. – Vol. 26. – P. 671–675.
14. Brenner R.P. The interpretation of the EEG in stupor and coma / Brenner R.P. // Neurologist. – 2005. – Vol. 11. – №5. – P. 271–284.
15. Phiroze L. Persistent vegetative state: Review and report of electrodiagnostic studies in eight cases / Phiroze L. // Arch. Neurol. – 1985. – Vol. 42. – P. 1048–1052.
16. Five-year follow-up study of patients with persistent vegetative state / Higashi K. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 1981. – Vol. 44. – №6. – P. 552–554.
17. Laird M.D. Opposing Roles for Reactive Astrocytes following Traumatic Brain Injury / Laird M.D., Vender J.R., Dhandapani K.M. // Neurosignals. – 2008. – Vol. 16. – P. 154–164.
18. Norris C.M. Recovery of afferent function and synaptic strength in hippocampal CA1 following traumatic brain injury / Norris C.M., Scheff S.W. // J. Neurotrauma. – 2009. – Vol. 26. – №12. – P. 2269–2278.
19. Крыжановский Г.Н. Некоторые общепатологические и биологические категории: здоровье, болезнь, гомеостаз, саногенез, адаптация, иммунитет. Новые подходы и определения / Г.Н. Крыжановский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия: Квартальный научно-теоретический журнал. – 2004. – №3. – С. 3–7.
20. Крыжановский Г.Н. Патологические системы в патогенезе нервно-психических расстройств / Г.Н. Крыжановский // Российский психиатрический журнал. – 2000. – №6. – С. 20–23.
21. Одинак М.М. Восстановление сознания как проявление нейропластичности / М.М. Одинак, С.А. Живолупов, В.В. Паномарев, Н.А. Рашидов, И.Н. Самарцев // Вопросы нейрохирургии. – 2014. – №1. – С. 33–41.
22. Волошина Н.П. Неврологічне обстеження хворих у вегетативному стані / Н.П. Волошина, Д.С. Маньковський, О.Г. Курик // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вип. 1 (66). – С. 9–13.
23. Brain function in the vegetative state / Laureys S., Antoine S., Boly M. et al. // Acta Neurol. Belg. – 2002. – Vol. 102. – №4. – P. 177–185.
24. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain damaged patients / Vannhauzenhuysse A., Noirhomme Q., Tshibanda L. et al. // Ibid. – 2010. – Vol. 133, Pt. 1. – P. 161–171.
25. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (first part) // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1499–1508.
26. Плам, Познер. Диагностика ступора и комы. Blue Caterpillar: dimcuslongus: November 19th, 2007. UPD2 Русский перевод, 1986, pdf, всего 67Mb.
27. <http://www.ni.com>
28. Ричард Ланеси. Цифровая обработка сигналов. – М.: Бином-Пресс, 2006. – 656 с.
29. Патент на изобретение №2464976 РФ от 13.10.2011. «Способ лечения пациентов в вегетативном состоянии» / Кондратьев А.Н., Кондратьева Е.А. и др.
30. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга / Е.В. Шарова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2009. – Т. 5. – №1–2. – С. 49–58.
31. Андропова И.А., Черный Т.В., Назаренко К.В., Черный В.И., Андропова М.А. Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности //

- Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга, 24–26 июня 2014 г., Санкт-Петербург – Колтуши. – С. 17.
32. Ахметова Е.Р. Электроэнцефалографический анализ взаимодействия глутамат- и холинергической систем мозга: Автореф. дис... канд. биол. наук: спец. 03.00.13 «Физиология» / Е.Р. Ахметова. – Пушкино, 2000. – 99 с.
 33. Острова Т.В., Черний В.И., Шевченко А.И. Алгоритм діагностики реактивності ЦНС методами штучного інтелекту. – Д.: Наука і освіта, 2004. – 180 с.
 34. Беленичев И.Ф., Черний В.И. и др. Нейропротекция и нейропластичность. – К.: Логос, 2015. – 512 с.
 35. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStst. – Д.: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
 36. МРТ-ЭЭГ-исследование реакций мозга здорового человека на функциональные нагрузки / Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В. и др. // Физиология человека. – 2009. – Т. 35. – №3. – С. 20–30.
 37. Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии / Г.Н. Болдырева, Л.А. Жаворонкова, Е.В. Шарова и др. // Журн. высшей нервной деятельности. – 2003. – Т. 53. – №6. – С. 1093–1099.
 38. Laureys S. Neurophysiology of minimal conscious and vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome / Laureys S. // Clinical Neurophysiology. – 2011. – V. 122. – №1. – S5.
 39. Черний В.И. Роль и место препарата Цитофлавин в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде / Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2015. – Т. 3. – №3. – С. 15–27.
 40. Добронравова И.С. Реорганизация электрической активности мозга человека при угнетении и восстановлении сознания (церебральная кома): Дис... д-ра биол. наук. – М., 1996. – 75 с.
 41. Vegetative State and Minimally Conscious State: A Review of the Therapeutic Interventions / M. Georgiopoulos, P. Katsakiori, Z. Kefalopoulou et al. // Stereotact Funct Neurosurg. – 2010. – V 88. – P. 199–207.
 42. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний) / Зайцев О.С., Царенко С.В. – М.: Литасс, 2012. – 120 с.



ГЛИЯТОН

Холина альфосцерат

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «16» июня 2017 г. №008848

Торговое название

Глиятон

Международное непатентованное название

Холина альфосцерат

Лекарственная форма

Раствор для инъекций 250 мг/мл

Состав

1 мл раствора содержит

активное вещество – холина альфосцерат
в пересчете на 100% вещество 250 мг,
вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Парасимпатомиметики. Парасимпатомиметики прочие. Холина альфосцерат. Код АТХ N07AX02.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При введении холина альфосцерата в среднем абсорбируется почти 85% дозы. Препарат накапливается преимущественно в головном мозге (45% от концентрации препарата в крови), легких и печени. Элиминация препарата происходит главным образом через легкие в виде двуокиси углерода (CO₂). Только 15% препарата выводится с мочой и желчью.

Фармакодинамика

Холина альфосцерат является средством, которое относится к группе центральных холинотропных с преимущественным влиянием на ЦНС. Холина альфосцерат как носитель холина и предшествующий агент фосфатидилхолина потенциально способен предотвращать и корректировать биохимические повреждения, которые имеют особое значение среди патогенных факторов психоорганического инволюционного синдрома, т.е. может влиять на сниженный холинергический тонус и измененный фосфолипидный состав оболочек нервных клеток. В состав препарата входит 40,5% метаболитически защищенного холина. Метаболическая защита обеспечивает высвобождение холина в головном мозге. Холина альфосцерат положительно влияет на функции памяти и познавательные способности, а также на показатели эмоционального состояния и поведения, ухудшение которых было вызвано развитием инволюционной патологии мозга.

Механизм действия основан на том, что при попадании в организм холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат: холин принимает участие в биосинтезе ацетилхолина – одного из основных медиаторов нервного возбуждения; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) нейронной мембраны. Таким образом, холина альфосцерат улучшает передачу нервных

импульсов в холинергических нейронах; положительно влияет на пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. Холина альфосцерат улучшает церебральное кровообращение, усиливает метаболические процессы в головном мозге, активирует структуры ретикулярной формации головного мозга и восстанавливает сознание при травматическом повреждении головного мозга.

Показания к применению

- дегенеративные и инволюционные психоорганические синдромы и последствия цереброваскулярной недостаточности, такие как первичные и вторичные нарушения мнестических функций, характеризующиеся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации, инициативности, снижением способности к концентрации внимания
- изменения в эмоциональной и поведенческой сфере у пожилых: эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса к окружающей среде, старческая псевдодепрессия

Способ применения и дозы

При острых состояниях Глиятон вводят внутримышечно или внутривенно медленно по 1 г (1 ампула) в сутки.

После стабилизации состояния больного переходить на пероральные формы холина альфосцерата.

Побочные действия

Как правило, препарат хорошо переносится даже при длительном применении. Возможны реакции в месте введения. В течение первых дней или недель лечения, могут возникать такие проявления побочных реакций: тревога, агитация, бессонница. Эти симптомы временные и не требуют прекращения лечения, однако возможно временное снижение дозы. Возможно возникновение тошноты (которая главным образом является следствием вторичной допаминергической активации), снижение артериального давления, головная боль, очень редко возможны абдоминальная боль и кратковременная спутанность сознания. В таком случае необходимо уменьшить применяемую дозу препарата. Возможны реакции гиперчувствительности, включая высыпания, зуд, крапивницу, ангионевротический отек, покраснение кожи. Частота возникновения побочных реакций неизвестна.

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к препарату или к его компонентам;
- пациентам с психотическим синдромом, при тяжелом психомоторном возбуждении;
- период беременности и кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено.

Особые указания

Не следует применять в одной емкости с другими лекарственными средствами.

Применение в педиатрии

Опыт применения Глиятона у детей отсутствует.

Применение в период беременности и лактации

Препарат противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортом и потенциально опасными механизмами

Препарат не влияет на управление автотранспортом и работу с другими механизмами.

Передозировка

При передозировке Глиятоном, которая может проявляться тошнотой, беспокойством, возбуждением, бессонницей, следует уменьшить дозу препарата. Терапия симптоматическая.

Форма выпуска и упаковка

По 4 мл в ампулы стеклянные с кольцом излома или точкой излома.

На ампулы наклеивают этикетки – самоклейки. По 5 или 10 ампул вместе инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона с гофрированной вкладкой.

Или по 5 ампул вкладывают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с ампулами вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ПАО «Фармак»,
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Держатель регистрационного удостоверения

ПАО «Фармак», Украина

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

Представительство ПАО «Фармак»
в Республике Казахстан
Республика Казахстан, г. Алматы, 050012,
ул. Амангельды, 59 «А»
Бизнес-центр «Шартас», 9 этаж.

Тел.: +7 (727) 267-64-63,
факс: +7 (727) 267-63-73

Электронный адрес: a.liadobruk@gmail.com



Как работают дофаминовые рецепторы?

Уточнен механизм функционирования дофаминовых рецепторов, что расширяет перспективы целевой терапии нейропсихиатрических расстройств.

Актуальность

Дофаминовые D₂-рецепторы являются важной мишенью в лечении распространенных нейропсихиатрических расстройств, например болезни Паркинсона и шизофрении. Однако до настоящего времени разработке новых стратегий терапии препятствовало неполное понимание нюансов процесса передачи сигналов через D₂-рецепторы *in vivo*, а также механизмов этой взаимосвязи с лечебными и побочными эффектами фармакологических препаратов.

В недавней работе, опубликованной изданием «Molecular Psychiatry» 17 августа 2018 г., научными сотрудниками Колумбийского университета (Columbia University), США, представлено новое понимание процессинга импульсов при участии D₂-рецепторов. По мнению авторов, эти данные могут стать следующим шагом на пути разработки целевой терапии нейропсихиатрических заболеваний.

Материалы и методы исследования

Дофаминовые рецепторы центральной нервной системы играют ведущую роль в физиологии различных нервных процессов, включая контроль моторики, обучение и память, а также функционирование системы вознаграждения. Целью настоящего исследования стало уточнение функций D₂-рецепторов.

Известно, что действие фармакологических препаратов, применяемых для лечения таких заболеваний, как болезнь Паркинсона и шизофрения, основано на блокировании или активации указанных рецепторов в решении проблемы их дисфункции. Однако применение антипсихотических препаратов, нацеленных на D₂-рецепторы, может иметь ряд нежелательных побочных эффектов, включая увеличение массы тела, непроизвольные движения, снижение мотивации.

Ранее уже было известно, что D₂-рецепторы функционируют, направляя сигналы по двум основным путям: посредством активации G-белков либо вне зависимости от сигналов, связанных с этими протеинами. По результатам недавних исследований опиоидных рецепторов выдвинута гипотеза о возможности поддержания терапевтических эффектов, избегая при этом отрицательных влияний, таких как угнетение респираторных функций, путем избирательной активации сигнального пути, связанного с G-протеином.

Взяв за основу эти данные, в новом исследовании ученые сосредоточили внимание на эффектах избирательной активации в отношении D₂-рецепторов с последующей оценкой вероятности развития диф-

ференцированных поведенческих реакций и возможностей разработки усовершенствованных антипсихотических препаратов с меньшим количеством побочных эффектов.

Для того чтобы проследить разницу в регуляции поведенческих реакций, проведено наблюдение за лабораторными животными с модифицированными D₂-рецепторами, функционирующими исключительно по принципу блокирования известного сигнального пути. В результате установлено, что у таких животных активность мутантных D₂-рецепторов позволяла восстановить моторную функцию так же, как



и функционирование неизменных рецепторных образований. Однако функции мотивации активировались лишь при функционировании D₂-рецепторов исходного типа. Эти результаты позволили ученым сделать вывод о том, что активационная составляющая мотивации, которая усиливает моторику, регулируется другим внутриклеточным механизмом, отличающимся от компонента, связанного с вознаграждением. Так, для первых является достаточным поступление сигналов о блокировании, тогда как последние требуют активации G-белков.

Выводы

Подводя итоги работы, авторы отметили, что полученные результаты демонстрируют захватывающие возможности того, как терапевтические подходы, нацеленные на сигнальные пути D₂-рецепторов, могут быть не только эффективны в лечении тех или иных нейропсихиатрических состояний, но и в известной степени безопасны относительно развития некоторых побочных эффектов у пациентов, принимающих препараты более широкого спектра действия.

Columbia University Irving Medical Center (2018) Neuropsychiatric disorders: Dopamine study offers hope for improved treatments. ScienceDaily, Sep. 4.

Donthamsetti P, Gallo E.F., Buck D.C. et al. (2018) Arrestin recruitment to dopamine D2-receptor mediates locomotion but not incentive motivation. Mol. Psychiatry, Aug. 17 [Epub. ahead of print].

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Нейрофидбек – перспективное направление нейрореабилитации и когнитивной тренировки

Рассмотрены возможности нейрофидбек-программ с позиций тренировки когнитивных процессов, а также реабилитации пациентов с неврологическими расстройствами.

Биологическая обратная связь и нейропластичность

Результаты недавних открытий обусловили необходимость пересмотра современных представлений об изменчивости функциональных взаимосвязей в структурах головного мозга на фоне тренировочных воздействий. Одним из мощных методов оптимизации процессов нейропластичности является применение технологий биологической обратной связи в сочетании с функциональным магнитно-резонансным сканированием – методики, расширяющей диапазон самоиндуцированной пластичности нейрональных процессов на основе модулирования уровня активности мозга в режиме реального времени.

По результатам новой работы ученые Института исследований и образования Д’Ора (D’Or Institute for Research and Education), Бразилия, сообщили о том, что менее 1 ч. тренировок с применением метода нейрофидбека способствует укреплению нейрональных функциональных сетей и связности коммуникаций между различными областями головного мозга. По мнению авторов, результаты исследования могли бы стать потенциальной основой разработки новых методик терапии и реабилитации пациентов с различными неврологическими заболеваниями, включая болезнь Паркинсона и постинсультные состояния. «Понимание того, как мы можем влиять на функциональную активность нейронных сетей и связность их функционирования, может стать ключом в терапии неврологических расстройств», – отметил руководитель проекта Тео Маринс (Theo Marins). Статья по материалам исследования опубликована в издании «NeuroImage» 18 марта 2019 г.

Нейрофидбек: результаты у здоровых добровольцев и клинические перспективы

Технология нейрофидбек признана перспективным методом регуляции функциональной активности различных областей центральной нервной системы, в частности при таких состояниях, как хронический болевой синдром и

депрессивные расстройства. Представленная работа была выполнена в рамках дизайна рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, целью которого стало изучение потенциала метода нейрофидбека в повышении активности областей мозга, участвующих в движениях рук. В исследовании приняла участие 36 здоровых добровольцев. Однако вместо того, чтобы фактически совершать движения рукой, участников просили лишь представить это движение в полном покое. 19 человек были распределены в основную группу тренировочных сессий нейрофидбека, тогда как остальные 17 участников составили группу контроля (эффект плацебо-методики). Непосредственно до и после тренировочных сессий продолжительностью около 30 мин проводилось сканирование структур мозга с применением функциональной магнитно-резонансной томографии для оценки влияния метода нейрофидбека и плацебо-методики на структурно-функциональные особенности нейронных сетей.

По результатам наблюдения установлена значимая активация функционирования мозолистого тела, а также укрепление нейрональных связей, контролирующих движения тела. Целостность функциональных взаимосвязей существенно возросла. Кроме того, было продемонстрировано положительное влияние тренировочных сессий нейрофидбека на состояние набора структур дефолт-системы головного мозга, активность которых значимо нарушается, в частности при ишемических поражениях мозга, болезни Паркинсона, клинической депрессии. В то же время описанные позитивные изменения в функциональной активности мозга не отмечались у лиц, составивших контрольную группу наблюдения.

Резюмируя итоги наблюдения, ученые пришли к заключению, что метод нейрофидбека может рассматриваться в качестве мощного инструмента, позволяющего стимулировать изменения функциональных взаимосвязей структур головного мозга в ускоренном режиме. Перспективы и продолжение начатой работы специалисты видят в разработке клинического исследования с целью изучения диапазона реабилитации пациентов с неврологическими расстройствами, применяя технологии нейрофидбека.

D’Or Institute for Research and Education (2019) Train your brain, change your brain. ScienceDaily, Apr. 14.

Marins T., Rodrigues E., Bortolini T. et al. (2019) Structural and functional connectivity changes in response to short-term neurofeedback training with motor imagery. NeuroImage, Mar. 18. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.027.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Цикорий улучшает память

Результаты исследования, проведенного на лабораторных животных

В ходе нового исследования, результаты которого опубликованы в «FASEB Journal», китайские ученые получили доказательства того, что цикориевая кислота, содержащаяся в некоторых растениях, в том числе в цикории, предотвращает развитие нарушений памяти, связанных с болезнью Альцгеймера (БА). Они отметили, что лабораторные мыши, получавшие данное соединение, демонстрировали лучшую память при прохождении поведенческих тестов, чем те, которые его не получали.



Нарушение памяти — наиболее значимый симптом БА, которая с каждым годом поражает все большее количество человек. Данная патология является наиболее частой причиной деменции. Только в США она диагностирована у 5,4 млн человек и, по подсчетам специалистов, новый случай развивается каждые 66 с. По мере развития патологии нарушения памяти прогрессируют. Если в начале заболевания пациент отмечает лишь некоторую забывчивость, касающуюся ежедневных забот, то на последних стадиях он не может вспомнить лица родственников. В настоящее время не существует методов, с помощью которых возможно полностью восста-

новить память, к нарушению которой привела БА. В арсенале врачей имеются лишь препараты, применение которых позволяет некоторое время тормозить прогрессирование патологии. Например, ингибиторы холинэстеразы замедляют развитие нарушений памяти и других когнитивных повреждений на 6–12 мес у 50% пациентов.

Авторы данной работы, проведенной под руководством доктора Ксюебо Лиу (Xuebo Liu), предположили, что изменения памяти можно предотвратить с помощью более натурального препарата — цикориевой кислоты. Свое предположение они проверили в экспериментах на лабораторных мышах. Известно, что цикориевая кислота содержится, по меньшей мере, в 63 видах растений, в том числе в цикории и базилике. В ходе предыдущих работ ученые доказали, что данное соединение обладает антиоксидантной активностью, следовательно, оно способно предотвращать некоторые клеточные повреждения, вызванные окислительным стрессом. Цель данного исследования — изучение влияния цикориевой кислоты на повреждения, вызванные липополисахаридами (ЛПС), молекулами, которые являются причиной повреждений клеток при окислительном стрессе и нейровоспалении. Память и способность к обучению у лабораторных животных оценивали с помощью поведенческих тестов в лабиринтах, в которых им приходилось ориентироваться в новом окружении и вспоминать предыдущий опыт для поиска верного пути.

Проанализировав поведение лабораторных животных, ученые отметили, что цикориевую кислоту можно рассматривать как потенциальный препарат для лечения при БА. Так, грызуны, которые получали ЛПС, проходили лабиринты медленнее, чем те, которые получали цикориевую кислоту и ЛПС. Исследователи выяснили, что цикориевая кислота уменьшает скорость процесса образования бета-амилоида, который индуцируется ЛПС, а также снижает выраженность нейровоспаления.

Авторы работы заявили, что для окончательных выводов необходимо проведение дополнительных исследований, однако они надеются, что цикориевая кислота является новым перспективным средством, с помощью которого можно будет помочь пациентам с БА и другими нейродегенеративными заболеваниями.

Liu Q., Chen Y., Shen C. et al. (2016) Chicoric acid supplementation prevents systemic inflammation-induced memory impairment and amyloidogenesis via inhibition of NF- κ B. FASEB J., Dec. 21 [Epub. ahead of print].

Whiteman H. (2017) Could a chicory compound reduce Alzheimer's-related memory loss? Medical News Today, Jan. 11 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/315183.php>).

Юлия Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Отбросьте лишнюю тревогу



МАГНЕ В6® ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ

Одна таблетка содержит *активные вещества*: магния лактата дигидрат - 470 мг (эквивалентно 48 мг магния), пиридоксина гидрохлорид - 5 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

• Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожные состояния легкой степени, преходящая усталость, незначительные нарушения сна
- признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

Взрослые: по 4-6 таблеток, разделив их на 2-3 приема в день.

Дети: таблетки, покрытые оболочкой, не следует назначать детям младше 6 лет (Дети до 6 лет могут применять другие формы препарата).

Для детей старше 6 лет (массой тела >20 кг) назначать магнии по 5 - 10 мг/кг/сутки, то есть по 2 - 4 таблетки в день, разделив их на 2-3 приема.

Подростки старше 14-летнего возраста (массой тела >50 кг) могут принимать препарат, как и взрослые.

Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется.

Способ введения:

Для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, заливая большим количеством воды, после еды.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:

- диарея
- абдоминальная боль
- аллергические реакции
- кожные реакции



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата
- тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м²)
- одновременный прием с леводопой не рекомендуется в связи с содержанием пиридоксина в составе препарата
- тяжёлые нарушения водно-солевого баланса

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Меры предосторожности. ЭТОТ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Беременность и период лактации. В связи с отсутствием доступных данных относительно безопасности применения у беременных или кормящих женщин, не рекомендуются превышение максимально рекомендуемых терапевтических доз (т.е. рекомендуемая суточная норма каждого из компонентов, а именно магния: 250 мг/день; рекомендуемая суточная норма витамина B6: 25 мг/день).

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

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК – БЕЗ РЕЦЕПТА

PK-ЛС-5N022401 от 27.09.2016 г., действительно до 27.09.2021 г.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ОО «Казахстанский альянс медицинских организаций»
 ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
 Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
 Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
 ОО «Ассоциация неврологов»
 ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
 Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

ОНЛАЙН

XIII Международный конгресс ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в XIII Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить на территории Республики Казахстан в онлайн-режиме

9–10 сентября 2020 года с 14.00 до 18:30 часов.

Министерство здравоохранения РК оказывает официальную и информационную поддержку Конгрессу. Конгресс входит в план научно-практических конференций МЗ РК на 2020 год.

	Зал №1	Зал №2	Зал №3
среда 09.09.2020 г.	14:00-15:30 Торжественное открытие Пленарное заседание 15:30-18:30 Кардиология	15:30-18:30 Гастроэнтерология	15:30-18:30 Пульмонология/ Аллергология
четверг 10.09.2020 г.	10:00-18:30 Неврология	15:30-18:30 Эндокринология	15:30-18:30 Педиатрия

Все делегаты Конгресса получают сертификат

Генеральный партнер: **STADA**

Научные партнеры:



Регистрация будет производиться с 8 августа по 8 сентября 2020 г.

Страница Конгресса:
<https://chil.kz.webwebinar.online>

Участие БЕСПЛАТНО!

По вопросам участия обращайтесь:

+7(727) 327 72 45, +7 (775) 820 41 44, +7 (747) 556 27 87 контактное лицо Абаева Лаура www.chil.kz

laura.abayeva@mail.ru

t.me/chelovekilekarstvokz

Человек-Лекарство-Казахстан