

Учредитель:
ООО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован в
Министерстве связи и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан.

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
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)
Кайшибаев Н.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)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судakov 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 РК лекарственных
средств и различных предметов
медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050012, Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7(727)327-72-45, 292-65-66, 292-90-25
E-mail: masters.trade@mail.ru
www.chil.kz

Журнал не для продаж.
Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 2 (18), 2013
Неврология. Психиатрия

Уважаемые коллеги!



Неврологические заболевания, стрессовые и пограничные состояния являются, к сожалению, широко распространенными на сегодняшний день и представляют существенную социальную и экономическую проблему во всем мире. Это обусловлено возрастающей распространенностью патологии нервной системы и большими экономическими затратами, связанными с высокой инвалидизацией вследствие этой патологии. Согласно данным ВОЗ, в мире 25% функциональных расстройств обусловлены заболеваниями нервной системы.

Как решаются эти проблемы в Казахстане, расскажут в своих интервью гости журнала Нурлан Смагулович

Кайшибаев – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии Алматинского государственного института усовершенствования врачей, директор НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» и Сагат Абылкаирович Алтынбеков – доктор медицинских наук, профессор, директор РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» г. Алматы, главный психиатр Министерства здравоохранения РК..

Проблеме эпилепсии посвящен Клуб неврологов. За последние годы в Казахстане предприняты значительные меры в борьбе с этим недугом. Как известно, в разных странах от 0,5 до 2% населения страдают эпилепсией. Соответственно, если взять среднюю статистику, то в нашей стране не менее 160 000 таких пациентов. Более половины из них дети. Именно поэтому эпилептология Казахстана начала поступательно развиваться вначале в педиатрии, параллельно «подтягивая» за собой и взрослую часть пациентов.

Для практических врачей несомненный интерес представляют рекомендации по лечению диабетической нейропатии, сопровождающейся болевым синдромом, и статья Л.Б. Куановой «Нифедипин и магнезиальная терапия: доказательство «против» на основе анализа случая материнской смертности», где описан клинический случай.

Приводимые зарубежными специалистами данные свидетельствуют о значительном росте числа больных с пограничными психическими расстройствами. В номере вы найдете большую подборку статей психиатров Казахстана, занимающую раздел Психическое здоровье.

Желаем Вам приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Три кита казахстанской неврологии: диагностика, реабилитация, кадры.....	6
Когнитивные нарушения: удел не только пожилых.....	10
Отечественная психиатрия накануне перемен	14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение бетагистина в клинической практике. Результаты сравнительного многоцентрового исследования. Ковалева И.Ю., Гехт А.Б., Лебедева А.В., Ганжула П.А., Нестерова О.С., Костенко Е.В., Отческая О.В., Хозова А.А., Сидоренко Т.В., Бойко А.Н.	18
Постинсультная когнитивная дисфункция: спектр нарушений и современные подходы к их выявлению и лечению. Самосюк Н.И., Самосюк И.З., Фломин Ю.В., Самосюк Н.И., Гаврылиев И.Р., Александренко В.А.	24
Кордарон или амиодарон в лечении и профилактике аритмий? Моисеев С.В.....	31

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Рекомендации по лечению диабетической нейропатии, сопровождающейся болевым синдромом	38
Опыт применения внутривенного тромболиза при ишемическом инсульте. Хасанова Д.Р., Демин Т.В.	46
Дефицит магния – причина и следствие стресса. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Рябоконь И.В.	50
Антипсихотические препараты в психиатрической практике. Аширбеков Б.М.	56
Современные методы лечения головокружения. Мусабаева Ф.А.	62
Эффективность комплексной терапии пациентов с нейро-мышечным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом позвоночника. Кайшибаев Н.С., Хасенова Г.П., Жумагулова К.Г., Жиенбаева Б.С., Кайшибаева Г.С.	66
Лечение больных с хронической ишемией мозга различного генеза препаратом Галидор. Нургужаев Е.С., Митрохин Д.А., Избасарова А.Ш., Тулеушова А.Ш., Дусекеева П.М.	70

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Мелоксикам (мовалис) в практике врача. Корсакова Ю.Л., Бадюкин В.В.	74
Нифедипин и магнелияльная терапия: доказательство «против» на основе анализа случая материнской смертности. Куанова Л.Б., Калдыбаев М.М.....	79
Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. Лиля А.М.	81

ОБЗОРЫ

Компрессионные корешковые синдромы при дорсопатии грудного отдела позвоночника. Путилина М.В.	86
Варианты поражения при дисциркуляторной энцефалопатии. Теленгатор А.Я.	92
Солкосерил в фармакотерапии патологии сосудов: более 25 лет спустя. [Викторов А.П.].....	95
Основные принципы лечения дисциркуляторной энцефалопатии. Раимкулов Б.Н.....	100

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ

Эпилепсия: современный взгляд

Фармакорезистентность при эпилепсии: возможности коррекции лечения. Дуцанова Г.А.....	106
О применении леветирацетама при эпилепсии у детей. Балакирева Е.А., Неретина А.Ф.	111

ДЕПРЕССИЯ: НОВОЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Гамалате В6 в лечении тревожных состояний. М. Мартинес Мендоза.....	114
Соматизированная депрессия в практике врача-интерниста. Кутько И.И., Рачкаускас Г.С., Линев А.Н.	122
Применение препарата Префаксин при лечении депрессии. Каинбаев А.М.	127
Особенности психосексуальной сферы женщин с психогенными депрессиями. Алексеев Б.Е., Белоус И.М.	130

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ: ВЗГЛЯД ПСИХИАТРА

Жестокое обращение с детьми и запущенность: взгляд на проблему с позиций детской психиатрии. Нестеренко М., Марценковский И.А.....	133
Организация подростковой службы суицидологической превенции в Республике Казахстан. Скляр С.В.....	140
Мониторинг психических и поведенческих расстройств пациентов Семипалатинского региона. Исакова Б.М.	142
Особенности употребления табака в подростковой среде в виде вещества «насвай». Нуралиев Б.Ж., Кулунбаева А.А.	144

НОВОСТИ.....	146
--------------	-----

Три кита казахстанской неврологии: диагностика, реабилитация, кадры

В качестве собеседника для разговора о сегодняшнем состоянии дел в казахстанской неврологической науке и практике, о достижениях и проблемах современной неврологии доктора медицинских наук, профессора Нурлана Кайшибаева мы выбрали не случайно. Он не только один из ведущих неврологов суверенного Казахстана, но и достойный представитель целой врачебной неврологической династии. Этой интересной и сложной отрасли знаний посвятили свою профессиональную карьеру отец, сестра, сын. Имя основателя династии – известного еще с советских времен невропатолога, профессора, академика Академии профилактической медицины, заслуженного деятеля Республики Казахстан Смагула Кайшибаевича Кайшибаева сегодня носит Научно-практический центр «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева».



– Нурлан Смагулович, каковы, на Ваш взгляд, как специалиста почти с 30-летним стажем работы в неврологии и представителя целой врачебной неврологической династии, самые болевые точки казахстанской неврологии?

– Одной из основных проблем для нашей отрасли на сегодняшний день остается диагностика неврологических заболеваний. Речь идет о тех состояниях, когда бывает недостаточно общепринятых диагностических методов. В частности, для диагностики большой группы генетически детерминированных заболеваний необходимы исследования на уровне генотипа, иммунологические методы. Широкое распространение в настоящее время во всем мире получили современные серологические методы диагностики так называемых орфанных заболеваний, тесты количественного определения нейромаркеров при различных повреждениях нервной системы.

Второй аспект касается восстановления больных после неврологического заболевания. Всем понятно, что полностью излечивается малая часть неврологических больных. Это проблема не только неврологической отрасли. Огромное внимание ей уделяют специалисты смежных специальностей – реабилитологи, физиотерапевты, врачи общей практики, т.е. те, кто непосредственно занимается восстановлением данной группы пациентов. Надо отметить также, что в решении проблемы нейрореабилитации

на сегодняшний день заинтересованы и в Министерстве здравоохранения РК. Я не могу сказать, что нашей службе уделяется мало внимания со стороны государственных органов, но его недостаточно. Да, увеличивается финансирование здравоохранения, в регионах открываются консультные центры, но нет главного – комплексного, системного подхода, в результате чего методики, и в целом методология лечения и восстановления неврологических больных оставляют желать лучшего.

Ну и еще одна проблема, о которой я сказать не могу – это дефицит неврологических кадров, который особенно остро ощущается на местах. Недостаточно специалистов-неврологов в поликлиническом звене. Поскольку я по роду деятельности занимаюсь после-дипломной подготовкой и повышением квалификации неврологов, должен также сказать о низком базовом уровне подготовки молодых специалистов.

– Что из современных методов диагностики, лечения, реабилитации неврологических больных, применяемых в мировой практике, вы уже можете себе позволить?

– В плане диагностики это инструментальные методы, такие, как магнитно-резонансная томография, но мы, к сожалению, используем лишь часть этого метода, так как у нас нет программ, которые позволяли бы шире использовать функциональные возможности МРТ.

В республике начато внедрение радиоизотопных методов диагностики в неврологии. Позитронно-эмиссионный томограф (ПЭТ), благодаря которому можно выявить патологический процесс на ранних этапах его развития не только в нервной системе, но и в организме в целом, единственный в республике находится в Астане.

В диагностике и мониторинге эпилепсии, а это тоже довольно большая группа заболеваний у нас проводится видео-ЭЭГ-мониторинг, суточное мониторирование, хроматографический анализ уровня препарата в крови. Но нет до сих пор магнитной энцефалографии, позволяющей детализировать природу и локализацию пароксизмов, что имеет значение в перспективной возможности хирургического лечения этого недуга.

– Отечественная неврология почувствовала какие-то изменения в этом плане, благодаря принятию и реализации госпрограммы развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан»?

– Боюсь прослыть ретроградом, но мы пока особых изменений не почувствовали, наблюдаем только, что вливаются огромные средства в общую систему здравоохранения страны. Изменения коснулись системы инсультной службы, но тут мы пока берем только количеством, а не качеством. Инсультные центры, с работой которых я знаком, еще не отражают ту идею, ради которой они и создаются во всем мире. Главным в их деятельности должен быть фактор времени. После инсульта больного нужно доставить в стационар, минимум, в течение 40 минут. Этим мы пока похвастать не можем. И следующее обстоятельство, в чем есть наша общая вина, это отсутствие у населения неврологической настороженности. Люди в большинстве своем не знают первых симптомов острого нарушения мозгового кровообращения, чем может обернуться для них впоследствии такое событие, как инсульт. Тут, опять-таки, очень важна современная инструментальная диагностика, о чем я уже говорил. Когда больного в тяжелом состоянии привозят в Инсультный центр, это предполагает моментальную возможность проведения ему компьютерной томографии, ангиографии и пр. В этот момент его должны осмотреть сосудистый хирург, нейрохирург для совместного решения вопроса о тактике ведения и лечения пациента. Специалистов этих направлений для обеспечения всех инсультных центров у нас пока еще недостаточно.

– В государственных программах развития здравоохранения последних лет много внимания уделяется укреплению первичного звена, но даже в участковых поликлиниках такого крупного мегаполиса, как Алматы, невропатологов не хватает, но если где и есть, то их бесконечно отвлекают на призывные комиссии и попасть к ним на прием очень проблематично. Сейчас в рамках ЕНСЗ больным предоставляется возможность выбрать себе другое медицинское

учреждение. А вот в Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева они могут обратиться со своими неврологическими проблемами?

– По установленным правилам, те больные, которые не удовлетворены уровнем оказания помощи в поликлинике по месту жительства, могут поменять ее на другую, где им будут оказаны более качественные медицинские услуги. К нам приходят достаточно тяжелые больные, которые уже прошли поликлиническое звено, но не смогли получить необходимую диагностику и адекватное лечение и нуждаются в более профессиональной помощи. У нас есть сайт, на нем вся информация о том, какие услуги может предоставить наш институт, какие врачи и какой квалификации ведут консультативный прием. Нашей клинической базой является Центральная городская клиническая больница, научной – АГИУВ, поскольку все члены нашего центра являются сотрудниками кафедры неврологии этого института. Мы – общественная организация, никакой государственной поддержки, финансирования и прочего, не имеем. Полностью наше официальное название звучит так «ОО «Лига неврологов – НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева». В чем мы видим свое предназначение? Во-первых, оказание квалифицированной неврологической помощи населению, для чего необходим высокий уровень подготовленности специалистов. Отсюда сформировалась наша вторая цель – подготовка и совершенствование знаний наших коллег в соответствии с современными требованиями и стандартами. В-третьих, развиваем неврологическую науку.

– Реабилитационный или восстановительный период для неврологических больных очень длительный, но, увы, у нас в стране практически нет специализированных на этой патологии санаториев, специальных центров реабилитации. Ведь ничего и не вспомнишь, кроме Республиканского госпиталя инвалидов ВОВ, где восстанавливались ликвидаторы Чернобыльской аварии, воины-афганцы и другие инвалиды по здоровью, да и тот, закрывшись на ремонт, вряд ли еще станет принимать таких пациентов. Как быть?

– Во-первых, надо разобраться, почему длительно лечатся такие больные? На мой взгляд, большая категория больных, которые считаются неврологическими, это псевдоневрологические. Взять тех же афганцев, чернобыльцев, о чем Вы говорите, у них есть последствия воздействия радиации, стрессов и т.д., но там нет неврологии! До сих пор практическое здравоохранение относит к категории неврологических тех больных, кто не имеет этой патологии. И надо, наконец, открыть глаза и специалистам, и самим больным, объяснить, кому надо идти к психиатру, кому – к ортопеду, а кому и просто придерживаться здорового образа жизни, а не считать себя нервным больным! У нас еще с советского времени

осталась тенденция – если пришел человек с жалобами к врачу, надо непременно найти у него какую-то «болячку» и начать его лечить, даже если у него ничего нет! Есть у нас до сих пор и такие «больные»...

– Наверное, в подобных ситуациях будет трудно разобраться, пока в каждой отрасли здравоохранения не появятся современные протоколы лечения и диагностики – не по отдельным, как сейчас, а абсолютно по всем нозологиям. У вас сегодня есть новые Протоколы лечения неврологических заболеваний?

– Пока мы уповаем только на профессионализм врачей нашей специализации. Если у невролога хоро-

Нурлан Смагулович Кайшибаев – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии Алматинского государственного института усовершенствования врачей, директор НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева».

В 1984 году закончил лечебный факультет АГМИ, через год – интернатуру по специальности «невропатология». В 1988 году прошел в АГИУВ первичную специализацию по специальности «невропатология».

В 1994 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Применение гипербарической оксигенации и мануальной терапии в комплексном лечении атеросклероза с транзиторными ишемическими атаками в вертебрально-базиллярном бассейне». В 2003 году – докторскую диссертацию на тему «Преходящие нарушения мозгового кровообращения, обусловленные церебральным атеросклерозом».

С 1985 по 2007 годы работал в практическом здравоохранении – прошел путь от врача-невропатолога до директора санатория.

С 2004 года начал преподавательскую деятельность в должности и.о. доцента Южно-Казахстанской государственной медицинской академии на кафедре нервных болезней, нейрохирургии, психиатрии, наркологии и медицинской психологии. С 2007 года – профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. В августе 2010 года вступил в должность заведующего кафедрой неврологии АГИУВ.

Является автором 80 научных работ, учебного пособия для студентов старших курсов, интернов и врачей, а также методических рекомендаций «Диагностика и лечение преходящих церебральных ишемий атеросклеротического генеза», «Электронейромиографические критерии ранней диагностики и мониторинг медикаментозной коррекции субклинических и клинических проявлений полинейропатии у пациентов с впервые установленным диагнозом «Сахарный диабет 2 типа», «Раннее распознавание неврологических расстройств в общей практике и тактика ведения больных».

Член Ассоциации неврологов Республики Казахстан, председатель Лиги неврологов, член Всемирной федерации неврологии (WFN).

Награжден значком «Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау үздігіне» («Отличник здравоохранения РК»).

ший уровень подготовки, он без каких-либо директив сверху разберется, где остеопороз, а где остеохондроз, в каких случаях пришедшего на прием больного начинать лечить самому, а в каких – отправлять к врачам другой специализации. Что касается протоколов, то это огромная проблема всей системы здравоохранения нашей страны. Силами нашей общественной организации – Лиги неврологов, недавно мы закончили работу над составлением Протоколов нейрореабилитации. Это касается той части больных, которые перенесли острые неврологические расстройства и в последующем нуждаются в восстановлении – медицинском, физическом, психологическом, социальном и т.д.

– Насколько для вас, практикующих врачей, важно иметь такие нормативные документы? Со страниц нашего журнала Вы сейчас можете обратить внимание руководства и коллег на значимость этой работы.

– Протоколы лечения, диагностики, реабилитации неврологических болезней нужны, как говорится, «по умолчанию». Это общепринятый подход современного здравоохранения, и то обстоятельство, что мы до сих пор не имеем таких стандартов, очень осложняет нашу работу. Протоколы нужны для того, чтобы иметь общее, единое воззрение на этиологию, патогенез, диагностику и лечение заболевания. Во-вторых, они нужны для разрешения конфликтных ситуаций, в которые попадают пациент, врач и государство. Когда есть единый протокол, для всех понятнее, действовал ли врач правильно, согласно предписанному этим документом алгоритму, или нарушал его. Если врач был прав, его не осудят. А если ошибался, то накажут за конкретные, а не надуманные прегрешения. И у пациента будет больше уверенности, что ему провели правильную диагностику, назначили адекватное лечение. Потому что лечили его по протоколу, который составлялся с учетом современных требований, но нормам доказательной медицины, тщательно обсуждался специалистами, выверялся до мельчайших подробностей.

Мы надеемся, что работу над составлением таких протоколов мы сможем продолжить и дальше, что Минздрав будет давать нам такие поручения, а мы их будем выполнять с большим усердием, вкладывая в них все накопленные знания, опыт и профессионализм. Думаю, только таким образом, объединяя усилия профессионалов-ученых, практикующих врачей, представителей общественных организаций, работающих в системе здравоохранения, и должны появляться на свет такие важные для всех нас документы. Составленные в тиши ведомственных кабинетов Протоколы лечения, диагностики и реабилитации наших больных, как ни старайся, будут далеки от жизни! ■

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА

VI Международный конгресс – 2013

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**30-31 октября г. Алматы
1 ноября г. Шымкент**

**Ведущие ученые
Казахстана,
России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология, педиатрия, дерматология

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор

SANOFI 

Генеральные информационные партнеры

**Человек и Лекарство –
Казахстан**
Научно-популярный
тематический журнал

**КАЗАХСТАНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК**

КМЖ
независимое издание
казахстанский медицинский журнал



Издательство
“Здравоохранение
Казахстана”

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru

www.chil.kz

Когнитивные нарушения: удел не только пожилых

В работе научно-практической конференции «Когнитивные нарушения при соматических заболеваниях. Диагностика и возможности коррекции», которая проходила 14 марта 2013 г. в Алматы (15 марта в Бишкеке) принимала участие руководитель Центра когнитивных нарушений Пермского края, заведующая кафедрой спортивной медицины и реабилитологии с курсом геронтологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации, доктор медицинских наук Вера Георгиевна ЧЕРКАСОВА.

Конференция организована АО «Гриндекс» в Республике Казахстан.

Учитывая, что интерес к заявленной теме среди казахстанских неврологов, геронтологов, а также врачей других специализаций довольно высок, после завершения работы конференции мы попросили Веру Георгиевну рассказать подробнее о проблеме когнитивных нарушений.

– Когнитивные нарушения, вынесенные в главную тему конференций для невропатологов Алматы и Бишкека – это удел людей лишь пожилого возраста?

– «Если бы не память, жизнь была бы невозможна, если бы не забывание, жизнь была бы невыносима» – так сказал о самой важной когнитивной функции философ...

КН – это синдром неврологических или, можно сказать, нейропсихологических нарушений, в первую очередь, памяти, мышления, внимания, а также речи. Существует, как мы уже разобрались, более 100 причин возникновения когнитивных нарушений, и эти расстройства так или иначе связаны с возрастом. Действительно, в пожилом возрасте гораздо чаще встречаются дегенеративные заболевания головного мозга – болезнь Альцгеймера. В большинстве случаев наблюдается сочетание дегенеративной и сосудистой патологии (БА + дисциркуляторная энцефалопатия, в том числе и после инсульта). Кроме того, и «букет» соматической патологии становится, к сожалению, «пышнее» после 60-65 лет... Если разобраться, то заболевания практически любого органа отражаются на когнитивных функциях (печеночная, почечная, гипоксическая, дисметаболическая и другие виды энцефалопатий). Не будем также забывать о естественном, физиологическом угасании



когнитивных способностей. Кстати, по данным исследований, когнитивные функции достигают своего пика в 25-27 лет, а затем, увы, снижаются... Так что если вы хотите успеть сделать в этой жизни что-то серьезное, следует поспешить!

Для более молодых пациентов типичными, к сожалению, являются посттравматические, токсические, в частности, алкогольные КН, у мужчин они встречаются чаще, гипотиреоидные и психогенные КН – у женщин.

На что хочется обратить внимание как коллег, так и пациентов. Опухоли головного мозга могут дебютировать клинически с нарушениями памяти и других когнитивных функций. Например, появляются странности в поведении, при отсутствии даже головных болей и других

симптомов. Это может происходить в любом возрасте.

– В одной ли «связке» идут когнитивные нарушения и сосудистая патология, распространенность которой среди нашего населения достаточно велика? Можно ли к известной в народе присказке «все болезни от нервов» добавить «и сосудов»?

– Это типичное заблуждение. Имею в виду миф о первичности и обязательности сосудистой патологии, как причине любых расстройств.

В частности, при КН чаще причиной выступает та или иная патология со стороны самой нервной клетки – нейрона, нарушения меж-

нейрональной синаптической передачи. Причины – генетические особенности, нарушения энергетики клетки, токсические воздействия, инфекционные поражения. С другой стороны, известно понятие – «нейроваскулярная единица». Это понятие отражает функциональные возможности кровоснабжения головного мозга соответствовать потребностям нейронов. Например: в покое – во сне, без движения, без эмоциональной и интеллектуальной нагрузки нейроны менее активны, и им нужно меньше кислорода. А при любой активности энергетические запросы нейрона существенно возрастают. Системе кровообращения, как говорится, «нужно соответствовать». Иначе – гипоксия, ишемия, снижение активности и гибель – патологический апоптоз нейронов, что приводит к функциональным нарушениям, в частности, КН, а впоследствии и к атрофии структур головного мозга. Это уже очень хорошо видно на МРТ.

– На какие «звоночки» со стороны своего организма следует обращать внимание человеку, если он не хочет в старости страдать деменцией, болезнью Паркинсона и другими подобными недугами?

– Профилактика болезни Паркинсона, Альцгеймера – сложное дело. Если генетически эти дегенерации закодировано «быть!», мы можем только отсрочить их проявления, сгладить течение и медикаментозно компенсировать симптомы. На помощь и в профилактике, и в лечении, и реабилитации может прийти физическая активность. Что касается «звоночков», то они достаточно специфичны, и на них должны научиться обращать внимание не только специалисты неврологи и геронтологи-гериатры, но и терапевты, и врачи общей практики. И опять – не только врачи любой специальности, но и сам пациент, и его родственники.

Кстати проблема когнитивных нарушений не входит в стандартные базовые программы подготовки

врачей, а таких пациентов все больше и больше. Поэтому чрезвычайно актуальным становится возможность проведения конференций, семинаров, мастер-классов на эту тему как всероссийского, так и международного уровней.

– Вера Георгиевна, есть ли в арсенале мирового здравоохранения достаточно информативные методы ранней диагностики КН, и какие из них уже используются российскими врачами?

– Да, ранняя диагностика существует. Генетические исследования

на основании научно-исследовательской деятельности (защитены 3 кандидатские, в работе находятся 4 кандидатские и 1 докторская диссертации), мы разработали оригинальные диагностические методики, которые и используем для ранней диагностики когнитивных нарушений. Образцы этих тестов я демонстрировала врачебной аудитории Алматы и Бишкека.

– Как лечат во всем мире сегодня эту патологию? За какими из современных методик и технологий лечения когнитивных нарушений, на Ваш взгляд,



задолго до клинического дебюта определяют риск развития многих заболеваний, в частности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, болезни Альцгеймера и других болезней. Также есть нейрофизиологические (когнитивные вызванные потенциалы), и нейровизуализационные методики (МРТ-спектроскопия, ОФЭКТ), но они достаточно дорогие, и в России в основном используются пока в научных целях. Доступным методом является нейропсихологическое тестирование. Определенный нагрузочный тест позволяет раньше клинического дебюта выявить когнитивную дисфункцию.

В кабинете памяти Пермского Центра КН, открытом в 2009 году по инициативе Пермской государственной медицинской академии,

будущее? Ведь продолжительность жизни жителей планеты возрастает, и чтобы пожилые люди оставались активными, не были обузой государству, семье, да и себе, надо как-то справляться с этой проблемой.

– Как грустно это звучит «чтобы не были обузой...». В любом возрасте хочется здоровья и радости, и это возможно, уверяю вас, даже при таких диагнозах. Возьмите, к примеру, так называемые когнитивные тренинги – занятия с пациентами, задачи, тесты. Ведь, если задуматься, это же простое человеческое общение, которого мы порой лишаем наших бабушек, дедушек, родителей. А они от такого общения, от своей востребованно-

сти, от внимания к себе просто расцветают, в том числе, и когнитивно! И это радость для всех, кто их окружает!.. Так что никаких мыслей на тему «обуза для общества, для семьи» не должно быть!

Что касается современных методик лечения КН, то в настоящее время на стадии экспериментов находятся методы с использованием стволовых клеток и генетических моделей, и мы, практикующие врачи, ждем с нетерпением их появления. На практике используем лекарственные и немедикаментозные методы лечения.

С 2004 года мы в своем Центре очень широко используем для лечения синдрома когнитивных нарушений практически любой этиологии, и, кстати, зачастую сопутствующих ему синдромов астении, и симптомов головокружения и головной боли, препарат Милдронат, который обладает доказанным нейропротекторным действием. При более легких когнитивных нарушениях в качестве монотерапии, а при деменциях, конечно в сочетании со специфическими средствами (см. Федеральное руководство, раздел деменция). Они прекрасно сочетаются.

Очень часто врачи спрашивают о предпочтительных схемах лечения КН с использованием Милдроната. Мы отдаем предпочтение (на основании собственного многолетнего опыта) такой схеме – 5,0 мл в/в капельно – 10-15 дней, затем 0,5 мг 2 раза в день в капсулах – 2 месяца. Результаты – и субъективное, и объективное



улучшение у подавляющего большинства пациентов. На конференциях и в Алматы, и в Бишкеке я представила слайды с выполнением теста рисования часов до и после лечения Милдронатом.

– Вера Георгиевна, надо полагать, что при когнитивных нарушениях, как, впрочем, и любой другой патологии, важна профилактика, ведь всем известно, что болезнь легче предупредить, чем ее лечить. Что бы Вы, как специалист в области геронтологии и реабилитологии, известный ученый и врач с большим опытом клинической практики, посоветовали нашим больным, находящимся в группе риска?

– Первое универсальное сред-

ство – АКТИВНОСТЬ! Достаточная физическая активность, это 4-5 км пешком в день и хотя бы 2 раза в неделю – занятия оздоровительной физкультурой. Если удастся выделить больше времени – это только приветствуется! Умственная, эмоциональная и социальная активность также очень важны, но физическая – должна стать преобладающей для таких людей.

Второе универсальное средство – так называемая средиземноморская диета. Много клетчатки из овощей, микроэлементов из морепродуктов и ... даже удовольствие – от бокала сухого легкого вина, входящего в эту замечательную диету!

Третье, тоже универсальное, чем оно и ценно, средство, объединяющее нейрон и васкулярную единицу, обеспечивающее кислородом, а значит и достаточным количеством АТФ наши «серые клеточки», тренирующее миоцит – мышечную клетку. Это Милдронат, о котором я уже говорила выше – не только при лечении, но и в профилактических целях. Энергия и для движения и для мысли!

– Вера Георгиевна, благодарим Вас за то, что в своем плотном рабочем графике выделили время для читателей нашего журнала!

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА



Для
сердца и
сосудов!



Лекарственная форма:

Раствор для инъекций 0,5 г/5 мл, капсулы 500 мг.

Показания к применению:

- стенокардия и инфаркт миокарда (в составе комплексной терапии)
- хроническая сердечная недостаточность (в комплексном лечении)
- кардиомиопатия
- острое нарушение мозгового кровообращения (в комплексной терапии)
- гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая)
- умственные и физические перегрузки, в том числе у спортсменов
- синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма)

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Способ применения и дозы:

Сердечно-сосудистые заболевания

В составе комплексной терапии по 0,5–1,0 г в день внутривенно (5–10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл) в течение 10 дней, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Далее переходит на прием препарата внутрь по 0,5–1,0 г в день, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Курс лечения – 4–6 недель.

Кардиопатии на фоне кардиосклероза – внутрь, по 0,5 г в день, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Курс лечения – 12 дней.

Нарушения мозгового кровообращения

Острая фаза – по 0,5 г 1 раз в день внутривенно в течение 10 дней, переход на прием внутрь. Общий курс лечения – 4–6 недель. Повторные курсы (обычно 2–3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

Хронические нарушения мозгового кровообращения – по 0,5 г внутрь в день. Общий курс лечения – 4–6 недель. Повторные курсы (обычно 2–3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

Сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки

Парабульбарно по 0,5 мл раствора милдроната для инъекций 0,5 г/5 мл в течение 10 дней.

Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая)

Применяют инъекционную лекарственную форму препарата в течение 10 дней, далее переходит на прием препарата внутрь по 0,5 г в день, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Курс лечения – 20 дней.

Умственные и физические перегрузки, в том числе у спортсменов

Взрослым по 0,5 г внутрь в день 1 раз в день, далее переходит на прием препарата внутрь по 0,5 г 2 раза в день. Курс лечения – 10–14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2–3 недели.

Спортсменам по 0,5–1,0 г внутрь, 2 раза в день, период тренировок. Продолжительность курса в подготовительном периоде – 14–21 день, в период соревнований – 10–14 дней.

Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме

Внутривенно по 0,5 г 2 раза в день, далее переходит на прием препарата внутрь по 0,5 г 4 раза в день. Курс лечения – 7–10 дней.

В случае пропусков очередной инъекции милдроната не вводят двойную дозу препарата, для компенсации пропущенной инъекции дозы.

Побочные действия

Редко: аллергические реакции (покраснение, высыпания, зуд, отек), диспепсические явления, тахикардия, колебания артериального давления, возбуждение, головные боли, чувство дискомфорта в эпигастрии.

Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепном опухолю), беременность и лактация, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период, детский и подростковый возраст до 18 лет, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период.

Лекарственные взаимодействия

Усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов.

Можно сочетать с антагонистами кальция, антиагрегантами, антигипертензивными, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с лекарственными средствами, обладающими такими же эффектами.

Особые указания

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек при длительном применении препарата следует соблюдать осторожность.

Милдронат® не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

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

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию.

Регистрационные удостоверения: РК-ЛС – 5 – №003009 от 03.05.2011 г.
РК-ЛС – 5 – №013434 от 22.01.2009 г.

Отечественная психиатрия накануне перемен



Специалисты с тревогой отмечают, что в мире растет число психических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно у 10–20% взрослого населения Земли отмечаются психические и поведенческие расстройства. Каждая четвертая семья в мире сталкивается с проблемами душевного здоровья.

Не является исключением и Казахстан – количество больных с различными психическими расстройствами в республике достигло 297,5 тысяч. Поэтому сегодня очень остро стоит вопрос о принятии государственной программы психиатрической помощи, предусматривающей, в частности, улучшение финансирования, увеличение числа врачей-психиатров и центров психологической реабилитации, обеспечение больных необходимыми лекарствами.

Об этих и других проблемах мы беседуем с доктором медицинских наук, профессором, директором РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» г. Алматы, главным психиатром Министерства здравоохранения Республики Казахстан Сагатом Абылкаировичем Алтынбековым.

– Сагат Абылкаирович, увеличение количества больных с различного рода психическими отклонениями – это не только наша внутригосударственная проблема, но и мировая тенденция. В чем специалисты усматривают причины столь активного расшатывания человеческой психики?

– Причины эти вполне понятны, и вызваны они, как правило, социальными и экономическими проблемами. Казахстан не исключение, за последние 20 лет он прошел через глубочайшие экономические потрясения. При этом изменился не только экономический уклад, принципиально другим стало само общество, в нем появился класс частных предпринимателей, и как следствие – произошел разрыв между богатыми и бедными. Многие люди, особенно немолодые, которым присущ советский менталитет, не смогли вписаться в изменившиеся социально-политические условия. И как результат – возникновение депрессий. Но, как Вы сказали, подобная ситуация характерна практически для всех стран мира. По международной статистике около 400 миллионов людей в мире страдают различного рода депрессиями.

– Потому что психика человека – это отражение нашей жизни...

– Конечно, не случайно у нас в Казахстане всплеск таких заболеваний и рост числа больных с пограничными расстройствами пришелся на момент развала Союза. Это начало 90-х годов.

Но если взять общее количество психических больных, состоящих у нас на учете, то на протяжении многих лет оно не меняется. Прежде всего, это хронические больные, страдающие такими тяжелыми заболеваниями, как шизофрения, психопатия, органические расстройства. Они лечатся в закрытых стационарах, и их число за последние лет 30 остается стабильным. Сейчас у нас на учете около 300 тысяч больных.

Увеличение числа пациентов идет в основном за счет роста различного рода депрессий, неврозов и других заболеваний, которые порождаются социально-экономическими проблемами, неустойчивостью в общественной и личной жизни.

– На Западе в случае жизненных затруднений принято сразу же обращаться к психологам, психиатрам, у нас же до сих пор существует некая насто-

рожденность населения в отношении этих врачей. К ним как-то опасаются обращаться. Почему, как Вы считаете?

– Вы правы, менталитет нашего народа в этом плане остался в основном советским, когда психиатрия рассматривалась как карательная система. По мнению отдельных людей, если попадешь «в психушку», то можно ставить крест на остальной жизни – ни работать, ни учиться человек уже не сможет. До сих пор некоторые боятся даже в ворота нашего учреждения заходить – вдруг кто-то из знакомых увидит. Это считается позором!

Подобный стереотип, конечно же, надо менять. В прошлом году у нас проходила научно-практическая конференция по проблемам психиатрии, где в числе других выступали и чешские специалисты, отметившие, что за последнее время число обращений к ним увеличилось более чем в два раза! То есть люди начинают понимать, что психологи, психотерапевты могут оказать реальную помощь в сложной ситуации. Поэтому в странах той же Восточной Европы появляется все больше врачей-психиатров, открываются специальные кабинеты. Мы сейчас идем по такому же пути, хотя, надо признаться, очень сложно за короткий срок изменить менталитет населения...

– Можно ли попасть на прием психиатра, например в поликлиниках Алматы?

– Такие специалисты есть, но пока еще не во всех алматинских поликлиниках. Однако ситуация налаживается, приказом Минздрава РК в этом году во всех поликлиниках введена должность психотерапевта.

В связи с этим мне бы хотелось сказать, что еще в 2009 году совместно с городским управлением здравоохранения мы проводили в Алматы пилотный проект по оказанию психиатрической помощи населению. Для этого наши психотерапевты были направлены в городские поликлиники, где в течение полугода они принимали больных.

– И какие были получены результаты?

– Результаты удивили самих врачей. В рамках данного пилотного проекта мы провели обучение поликлинических врачей-терапевтов общего профиля по распознаванию различного рода депрессивных состояний и оказанию медицинской помощи. В результате по итогам 6 месяцев нагрузка на них упала почти на четверть! Пилотный проект показал также, что только в Алматы порядка 25% обращающихся к врачам нуждаются в помощи психотерапевта.

– То есть, практически каждый четвертый.

– Именно, ведь возникновение многих серьезных болезней, тех же гастритов или язвенной бо-

лезни, например, на 60-70% связано с неврозами. А такой пациент годами ходит к гастроэнтерологу, глотает таблетки, но лучше ему не становится.

– Потому что не устранена причина – невроз?

– Конечно. Знаете ли вы, что ежегодно в мире регистрируется около 200 миллионов новых случаев депрессии? Причем эту цифру можно смело увеличить в несколько раз, учитывая, что депрессия является лишь в 50% случаев, и большинство таких больных не спешат обращаться к психотерапевту. Между тем, люди с этим заболеванием нуждаются в соответствующей медицинской помощи. Специалисты ВОЗ рассчитали, что к 2020 году депрессии станут ведущими причинами инвалидизации наряду с ишемической болезнью сердца и онкологическими заболеваниями.

Что касается последних, то сейчас есть теория, согласно которой их причиной тоже может стать невроз. Ведь в организме каждого человека присутствуют раковые клетки, но их рост подавляется иммунной системой, психическим здоровьем, а когда происходит нервный срыв, он может спровоцировать активизацию этих раковых клеток. Поэтому наши психиатры сейчас работают и в онкологических клиниках.

– Отсюда возникает вопрос – есть ли в стране необходимое количество специалистов, чтобы они могли работать во всех поликлиниках, прочих лечебных учреждениях, где требуется помощь психиатра?

– К сожалению, таких специалистов не хватает. В настоящее время в Казахстане работают около тысячи врачей-психиатров, а нужно в два раза больше.

– Сейчас во многих отраслях медицины произошел настоящий прорыв в плане применения инновационных технологий, новых подходов в лечении, в применении современных лекарственных препаратов. Что в этом плане можно сказать об отечественной психиатрии?

– Что касается прорывных проектов, то в отличие от той же хирургии или кардиологии, например, где на вооружение взяты последние достижения научно-технологического процесса, психиатрия – наука более консервативная. Поэтому говорить о каких-то прорывах пока не приходится. Вместе с тем, надо отметить, что сейчас кардинально меняется отношение к структуре и системе оказания психиатрической помощи. Ведь не секрет, что до недавнего времени в Казахстане продолжала работать еще советская система психиатрической помощи и реабилитации таких

больных. Сейчас же мы переходим к психосоциальной модели, принятой на Западе.

– В чем ее особенность?

– Прежде всего в том, чтобы психиатрическая помощь была доступна каждому человеку. Сейчас мы участвуем в разработке отраслевой государственной программы развития службы психического здоровья в Казахстане, создание которой инициировано Министерством здравоохранения РК. Программа рассчитана на пять лет – с 2014 по 2018 годы, и будет соответствовать Хельсинской декларации 2005 года. Проект ее должен быть готов уже к концу этого года.

Основные задачи отраслевой программы – совершенствование законодательной и нормативно-правовой базы, регламентирующей вопросы охраны психического здоровья населения; обеспечение доступности психиатрической, психотерапевтической и медико-психологической помощи для всех слоев населения, особенно на селе; переход от преимущественно медицинской модели психиатрической помощи к биопсихосоциальной ее модели; оказание психиатрической, психотерапевтической, медико-психологической помощи в наименее стесненных условиях, приближение ее к потребителям, формирование открытых, интегрированных в общемедицинскую сеть структур; а также приоритетное развитие внебольничной психиатрии, психотерапии и медицинской психологии.

Для того чтобы программа заработала, приведена к международным стандартам наша нормативно-правовая база. Надо отметить, что Казахстан подписал все международные пакты и конвенции о правах человека, о развитии психиатрической помощи, ее доступности, ратифицировал ряд международных документов, касающихся прав граждан. К ним относятся, например, Конвенция ООН по правам инвалидов, Конвенция против пыток и других жестоких, бесчеловечных и унижающих достоинство видов обращения и наказания, Международный пакт о гражданских и политических правах, Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах и другие.

На сегодняшний день с правовой точки зрения в части соблюдения прав лиц с психическими расстройствами в медицинских организациях наше законодательство полностью соответствует международным требованиям. Но это только первый шаг на пути к проведению полномасштабных реформ в области службы психического здоровья.

– Каковы следующие шаги в этом направлении?

– Это обеспечение доступности психиатрической, психотерапевтической и медико-психоло-

гической помощи. Сейчас в этом плане ситуация довольно сложная. Остро не хватает не только врачей, но и психиатрических стационаров, больниц, неэффективно используются финансовые средства, велика повторность госпитализаций, когда недавно получивший лечение пациент вновь поступает с ухудшением. Кстати, повторяемость госпитализации в Казахстане в два раза выше, чем в развитых странах, что свидетельствует о слабой эффективности психиатрической помощи.

В настоящее время в стране действуют 15 психиатрических больниц и 21 психоневрологический диспансер, около 10 тысяч психиатрических коек, причем один пациент в среднем стационарно лечится 55-58 дней. И никто почему-то не задумывается над тем, насколько огромна эта финансовая нагрузка на государство. Ведь стоимость пребывания в день в стационаре одного больного, включая все расходы, то есть оплату труда врачей, питание и т.д., составляет в среднем 5-6 тысяч тенге. В год на содержание одного психиатрического стационарного больного уходит порядка 47 миллионов. Всего же прямые и косвенные затраты от таких болезней составляют колоссальную цифру – 1 триллион 4 миллиарда тенге, а это 8,2 процента от ВВП (для сравнения, в кардиологии этот показатель составляет 0,72 процента)!

– Это значит, что все психические больные лечатся за счет государства?

– Психиатрическая помощь в Казахстане оплачивается из республиканского бюджета. В стационарах больные получают препараты бесплатно. Инвалиды I и II групп по психическим заболеваниям (больные шизофренией и эпилепсией, независимо от наличия инвалидности) обеспечиваются бесплатными лекарствами для регулярного поддерживающего лечения.

И если нам удастся сократить количество стационарных больных, и их станут лечить амбулаторно, это будет значительная экономия. Поэтому сейчас делается ставка на сокращение стационарных коек за счет развития дневных стационаров. Причем, такие стационары по своим функциональным задачам будут значительно отличаться от ныне действующих.

В ряду наших задач – сокращение длительности лечения в круглосуточном стационаре до 7-21 дня. Ну и конечно, нельзя забывать о медицинской реабилитации и профилактике обострений.

Новшеством станет и создание психореабилитационных подразделений или центров. Сейчас в казахстанских психиатрических организациях такой структуры не существует, но их необходимо организовывать для взрослых, детей и подростков.

– Чтобы, так сказать, социологизировать больных, вернуть к трудовой жизни?

– Естественно, ведь психические больные лечатся всю жизнь, потому что такого рода заболевания не вылечиваются окончательно. То есть мы таких пациентов на какое-то время поддерживаем, но потом они вновь нуждаются во врачебной помощи.

Но человек может получать лекарства и жить в семье, даже работать. Это стало возможным благодаря препаратам последнего поколения, так называемого пролонгированного действия, которые вводятся один раз в полмесяца. Они уже доказали свою эффективность – показатели повторной госпитализации снизились на 10-15%.

Хочу подчеркнуть, что эти препараты, несмотря на их высокую стоимость, приказом нашего минздрава внесены в перечень бесплатных.

– Сколько стоит такой препарат?

– Одна упаковка стоит 30-40 тысяч тенге, то есть одна таблетка – более 1 тысячи тенге. Это непомерная цена для таких людей, ведь психиатрические больные, как правило, инвалиды, нигде не работают, да и родственники в большинстве люди социально необеспеченные, поэтому эту нагрузку государство берет на себя.

– Не станет ли опасным для населения снижение госпитализаций, возвращение в жизнь психических больных?

– Уверенно могу сказать, что нет! Для таких опасений нет оснований – у нас существует три группы учета больных: есть так называемые социально опасные больные, которые постоянно находятся под наблюдением и врачей, и родственников.

Кроме того, опираясь на мировой опыт, мы хотим внедрить в Казахстане мультидисциплинарные бригадные формы обслуживания, куда входит врач-психиатр, медицинский средний работник, социальный работник и медицинский психолог.

Проблема еще в том, что наши больные социально уязвлены, по отношению к ним существует определенная социальная дискриминация – допустим, им сложно сходить в магазин, за лекарствами, в собес и так далее. В этом им должен помогать социальный работник. Также, большую работу надо проводить и с родственниками, потому что вся тяжесть ухода за таким больным падает на них. Они должны уметь отслеживать его состояние, и при малейшем отклонении обращаться к врачу.

Возвращаясь к психореабилитационным центрам, надо отметить, что при них предполагается открытие лечебно-трудовых мастерских. Кстати, отказавшись от советских методик, мы с водой выплеснули и ребенка, ведь тогда была четкая система оказания реабилитационной помощи – во всех психиатрических диспансерах страны, а их было и

сейчас есть 33, существовали лечебно-трудовые мастерские.

Я долгое время работал в психоневрологическом диспансере г. Павлодара, где лечились порядка 800 больных. При диспансере существовали лечебно-трудовые мастерские на 300 мест, и больные, занимаясь общественно-полезным трудом, получали за это зарплату, что, согласитесь, немаловажно. Кроме того, вовлечение их в социум снижало количество госпитализаций. Работники таких лечебно-трудовых мастерских освобождались от социального налога, а значит, себестоимость их продукции была ниже. В том же Павлодаре, например, все местное здравоохранение обеспечивалось халатами, постельным бельем и т.п. за счет таких мастерских.

– Сколько таких мастерских сейчас?

– В Казахстане их осталось только две. Однако отраслевой программой, о которой я упоминал, предусматривается открытие лечебно-трудовых мастерских во всех психиатрических стационарах. И что немаловажно, такие мастерские должны быть конкурентоспособными, ведь иначе они не выживут в условиях рыночной экономики, и в этом им должны помочь местные власти.

– Если отечественный бизнес получает определенные льготы, думается, он смело может подключиться к работе.

– Безусловно. Ну и, конечно, в Казахстане необходимо создавать «жилье под защитой» для инвалидов, не нуждающихся в постоянном медицинском наблюдении, но которым необходимы различные социальные услуги. Как правило, это одинокие люди, у которых нет родственников. Такие пациенты могут жить при психиатрическом учреждении, работать в тех же мастерских, вместе с тем за ними будут ухаживать медицинские работники.

Нам нужны и стационары на дому. В развитых странах мира, например, в Канаде, Великобритании, Италии, Испании и т.д., там, где лечебная сеть работает в условиях жестких финансовых ограничений, добились резкого сокращения расходов на стационарное обслуживание именно за счет развития сети отделений краткосрочного пребывания и стационаров на дому. При этом создаются все условия для полноценного лечения и ухода, в то же время пациент живет в привычной для него домашней обстановке.

Хочется верить, что с внедрением отраслевой программы по развитию в стране психиатрической помощи, и в этой сфере отечественной медицины произойдет тот прорыв, о котором вы говорите.

– Спасибо за содержательную беседу.

Беседовала Елена БРУСИЛОВСКАЯ

Применение бетагистинов в клинической практике. Результаты сравнительного многоцентрового исследования



Ковалева И.Ю.¹, Гехт А.Б.¹, Лебедева А.В.¹, Ганжула П.А.², Нестерова О.С.²,
Костенко Е.В.², Отческая О.В.², Хозова А.А.², Сидоренко Т.В.¹, Бойко А.Н.¹

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии Лечебного факультета

Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

²Городские окружные неврологические отделения г. Москвы

Проведена оценка эффективности, безопасности и переносимости препаратов бетагистина у неврологических пациентов с головокружением в амбулаторных условиях. Обследовано 200 пациентов, принимавших бетагистины в суточной дозе 48 мг в течение 60 дней. Общее самочувствие пациента оценивалось по визуально-аналоговой шкале. Выраженность головокружения оценивалась с помощью вопросника для пациента и шкалы DHI (Dizziness Handicap Inventory). Во всех группах на фоне лечения отмечалась положительная динамика неврологического статуса в виде уменьшения или исчезновения нистагма и нарушений при выполнении пальценосовой пробы и пробы Ромберга. В результате проведенного исследования было выявлено, что у больных статистически достоверно уменьшилась степень выраженности головокружения и улучшилось общее самочувствие, но на фоне применения Бетасерка отмечалось статистически значимое опережение клинического эффекта по сравнению с группами вестибо и бетавера.

Введение

Головокружение является частым симптомом различных неврологических заболеваний и психовегетативных синдромов, болезней сердечно-сосудистой системы [3, 9, 11, 14]. Больные с головокружением представляют собой гетерогенную группу и обращаются за помощью к врачам разных специальностей – терапевтам, отоларингологам, окулистам, кардиологам и неврологам.

Головокружение – иллюзорное движение неподвижной окружающей среды в любой плоскости, а также ощущение вращения или движения собственного тела в результате рассогласования информации между сенсорными системами каждой полови-

ны тела [3, 4, 9, 11]. Как и боль, головокружение относится к сфере субъективных переживаний человека, что обуславливает трудности описания и определения этого феномена.

Основной причиной возникновения головокружения является дисбаланс сенсорной информации, поступающей от основных афферентных систем, обеспечивающих пространственную афферентацию, – вестибулярной, зрительной и проприоцептивной. Большое значение имеют также нарушения центральной обработки информации и эфферентного звена двигательного акта. Кроме того, определенную роль играют патологические изменения опорно-

двигательного аппарата.

Головокружение подразделяется на вестибулярное и невестибулярное; их интерпретируют также как системное и несистемное [3, 4, 9, 14].

Системное головокружение (вестибулярное) всегда связано с раздражением определенного участка вестибулярного анализатора и может быть обусловлено поражением вестибулярного анализатора периферического или центрального уровня. При этом больной описывает ощущение вращения предметов вокруг него (по часовой стрелке или против) или самого себя вокруг предметов. Больной может ощущать чувство «проваливания» или «взлета». Причинами пора-

жения вестибулярного анализатора периферического уровня могут быть: функциональное головокружение (укачивание), вестибулярный нейронит, доброкачественное позиционное головокружение, синдром Меньера, посттравматическое головокружение. Поражение центрального уровня, в свою очередь, может быть обусловлено: ишемией ствола мозга, рассеянным склерозом, опухолями задней черепной ямки, базилярной мигренью. Вестибулярное головокружение и нарушение равновесия – два самых частых симптома проходящей ишемии ствола головного мозга вследствие поражения артерий вертебрально-базилярной системы [5, 11, 14].

Все другие ощущения, которые отличаются от системного (опьянение, дурнота, атаксии, синкопы, предобморочные состояния, качания перед глазами, пелена или потемнение в глазах, движения или шевеления в голове, кратковременное отключение сознания и др.), называются не-системным, невестибулярным головокружением.

В 1941 г. Walter et al. синтезировали бетагистина дигидрохлорид, который по своим фармакологическим и структурным свойствам является аналогом гистамина, эффективным при пероральном приеме. В исследованиях на животных установлено, что бетагистин улучшает кровоснабжение внутреннего уха и уменьшает электрическую активность вестибулярных ядер головного мозга. Результаты анализа действия бетагистина свидетельствуют о разностороннем влиянии препарата на различные патогенетические механизмы головокружения и, следовательно, о патогенетической обоснованности применения препарата. Бетагистин действует на гистаминовые H_1 - и H_3 -рецепторы внутреннего уха и вестибулярных ядер центральной нервной системы.

Путем прямого агонистического воздействия на H_1 -рецепторы сосудов внутреннего уха, а также опосредованно через воздействие на H_3 -рецепторы бетагистин улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров, нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке, увеличивает кровоток в базилярных артериях. Препарат также оказывает выраженный центральный эффект, являясь ингибитором H_3 -рецепторов ядер вестибулярного нерва, а также нормализует нейрональную трансмиссию в полисинаптических нейронах вестибулярных ядер на уровне ствола головного мозга. В последние годы выявлено также, что бетагистин повышает в стволе мозга уровень такого нейромедиатора, как серотонин, который снижает активность вестибулярных ядер [15, 16].

Бетагистин, являющийся близким химическим аналогом гистамина, эффективен для лечения вертиго независимо от того, является ли головокружение симптомом болезни Меньера или проявлением других видов вестибулярных расстройств.

За последние 15 лет было проведено несколько клинических исследований препарата бетагистина (Бетасерк) у пациентов с головокружением при сосудистых патологиях, после перенесенных черепно-мозговых травм, при мигрени и т.д., а также сравнительные исследования эффективности Бетасерка и препаратов других фармакологических групп, например цинаризина [1, 8, 10, 12]. В 2009 г. было проведено фармакоэкономическое исследование, в котором анализировались 3 группы пациентов, принимающих Бетасерк, бетавер и вестибо [6]. Проводилось также исследование по оценке фармакоэкономических показателей применения бетагистинов (Бетасерка) при лечении головокружения в условиях стационара [2].

В настоящее время в России зарегистрировано несколько бетагистинов, в том числе оригинальный препарат Бетасерк («Эбботт», США) и генерики – вестибо («Актавис», Исландия) и бетавер («Верофарм», Россия). Эти препараты сходны по основным параметрам и отличаются друг от друга торговыми названиями.

В сравнительном фармакоэкономическом исследовании было показано, что Бетасерк обладает лучшей переносимостью, чем генерики. Проведенный анализ затрат/эффективность, а также оценка по критерию «улучшение качества жизни пациентов» продемонстрировали, что наиболее экономически эффективным является Бетасерк. При анализе чувствительности с исключением из общих расходов суммы, затраченной на госпитализацию и дорогостоящие медицинские услуги, выявлено, что и в этих условиях Бетасерк остается более выгодным, чем вестибо, и сравнимым по экономической эффективности с бетавером. Однако сравнительная эффективность этих препаратов была исследована недостаточно, в то время как для врача важно располагать клиническими данными о терапевтической равноценности препаратов [13].

По международным стандартам GCP эффективность лекарственных средств оценивается в адекватных и контролируемых исследованиях, которые как правило, являются рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми. В то же время в клинической практике для анализа эффективности используют и проспективные наблюдательные модели.

Для сравнительной оценки вышеперечисленных препаратов было проведено рандомизированное сравнительное открытое многоцентровое исследование.

Цель исследования

Оценка эффективности, безопасности и переносимости

препаратов бетагистина (Бетасерк, вестибо и бетавер) у неврологических пациентов с головокружением в амбулаторных условиях.

Дизайн исследования

Исследование было проведено в окружных неврологических отделениях г. Москвы, в 5 исследовательских центрах (ЦАО, ЮВАО, ВАО, ЮЗАО, ЗАО). В исследование вошло 200 больных, из них 100 пациентов принимали Бетасерк (группа I), по 50 пациентов принимали бетавер (группа II) и вестибо (группа III). В каждом исследовательском центре наблюдалось по 40 пациентов. Ежедневно принимаемая доза бетагистина (Бетасерк, вестибо и бетавер) составляла 48 мг/сут. В исследовании использовались таблетки Бетасерка по 24 мг, вестибо по 24 мг и бетавера по 16 мг. Пациенты были рандомизированы по схеме 2:1:1, Бетасерк: вестибо:бетавер соответственно. Период наблюдения каждого больного составил 60 дней (4 визита в исследовательский центр).

Критерии включения и исключения

В исследование были включены пациенты обоего пола, старше 18 лет, при наличии головокружения вследствие сосудистых, демиелинизирующих или травматических расстройств. Женщины детородного возраста должны были регулярно в течение всего периода исследования

использовать контрацепцию. Адекватными методами контрацепции считались внутриматочные средства, которые были установлены не менее чем за 2 мес перед рандомизацией, либо барьерные методы.

Критерии исключения

1. Наличие у пациентов заболеваний, относящихся к противопоказаниям: язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, феохромоцитомы, бронхиальная астма.
2. Головокружение, обусловленное эпилепсией, опухолью головного мозга, анемией, артериальной гипотонией, злоупотреблением алкоголя, применением ототоксических веществ.
3. Больные с активными формами психозов, суицидными наклонностями или значительными психическими расстройствами, а также больные с психологическими или поведенческими проблемами, которые препятствуют их участию в исследовании.
4. Больные, нуждающиеся вследствие своего соматического или неврологического заболевания в частом изменении терапии (в том числе изменении доз).
5. Больные с алкоголизмом, лекарственной или наркотической зависимостью или наркотическим пристрастием в анамнезе (в последние 5 лет).
6. Больные с клинически значимыми изменениями лабораторных показателей.

7. Больные, стремящиеся забеременеть, беременные или кормящие грудью.
8. Больные, не способные, по мнению исследователей, выполнять требования протокола исследования или не подходящие по каким-либо другим причинам.
9. Применение препаратов гинкго билобы, винпоцетина, циннаризина, антигистаминных препаратов, бензодиазепинов, вертигохеля, а также других препаратов, которые используются для лечения головокружения, в течение недели, предшествующей включению в исследование.

Методы исследования

Динамика состояния пациентов оценивалась на каждом визите: визит 1 – базовая оценка, визит 2 (день 7-й), визит 3 (день 28-й) и визит 4 (день 60-й). На каждом визите проводилась оценка неврологического статуса по принятой на кафедре неврологии и нейрохирургии РГМУ схеме (Гусев Е.И. и др., 1988), опрос и оценка по шкалам.

Общее самочувствие пациента оценивалось с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов. Для оценки степени выраженности головокружения использовался вопросник для пациента «Оценка выраженности головокружений», разработанный в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (далее – ВП), а также шка-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели

Показатели	Группы		
	Бетасерк (I) (n = 100)	Вестибо (II) (n = 50)	Бетавер (III) (n = 50)
Мужчины, n (%)	35 (35%)	36 (72%)	36 (72%)
Женщины, n (%)	65 (65%)	14 (28%)	14 (28%)
Возраст, годы	58,1 ± 11,4	56,7 ± 10,1	56,0 ± 12,2
Рост, см	169,5 ± 7,7	169,6 ± 6,8	171,1 ± 7,5
Масса тела, кг	75,9 ± 8,8	76,6 ± 9,0	78,0 ± 10,5

Таблица 2. Оценка самочувствия по ВАШ (в баллах)

Номер визита	Группы			Р
	Бетасерк (I) (n = 100)	Вестибо (II) (n = 50)	Бетавер (III) (n = 50)	
1	7,07 ± 1,10	7,06 ± 1,20	7,12 ± 1,20	p (I-II) = 0,9 p (I-III) = 0,8 p (II-III) = 0,8
2	6,31 ± 1,01	6,34 ± 1,60	6,70 ± 1,10	p (I-II) = 0,21 p (I-III) = 0,19 p (II-III) = 0,19
3	4,01 ± 1,01	4,60 ± 1,10	4,89 ± 0,90	p (I-II) < 0,001* p (I-III) < 0,001* p (II-III) = 0,168
4	1,79 ± 1,01	2,89 ± 1,60	2,86 ± 1,50	p (I-II) < 0,001* p (I-III) < 0,001* p (II-III) = 0,9

Примечание. Достоверные различия отмечены “*”. Различия между визитами 1 и 4 во всех группах достоверны ($p(1-4) < 0,001$).

ла для оценки головокружения и мнестических функций (DHI – Dizziness Handicap Inventory).

Для стандартизации получаемой информации была разработана индивидуальная регистрационная карта.

Результаты исследования

В исследование было включено 200 пациентов. В группу Бетасерка вошло 100 пациентов, в группу вестибо – 50 пациентов и в группу бетавера – тоже 50 пациентов. Группы были статистически однородны и не различались по полу, возрасту, массе тела, уровню артериального давления, исходному баллу по ВАШ, показателям ВП и шкалы DHI.

Результаты исследования заносились в индивидуальную карту пациента и в дальнейшем подвергались статистической обработке. Использовался пакет программ Statistica for Windows, версия 6. Раз-

личия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полностью закончили исследование 200 пациентов, которые вошли в анализируемые группы. В исследование вошло 107 пациентов (53,5%) мужского пола и 93 женщины (46,5%). Средний возраст больных на момент включения варьировал в группах от 56 до 58 лет (табл. 1). Средняя длительность заболевания (головокружения) составила $4,6 \pm 2,2$ года.

По этиологии головокружения преобладали пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией и преимущественным поражением вертебрально-базиллярной системы (124 пациента, 62%), у 61 пациента причиной головокружения была перенесенная закрытая черепно-мозговая травма различной давности (30,5%), у 6 пациентов головокружение было обусловлено болезнью Меньера (3%) и у 9 человек (4,5%) – демиелинизиру-

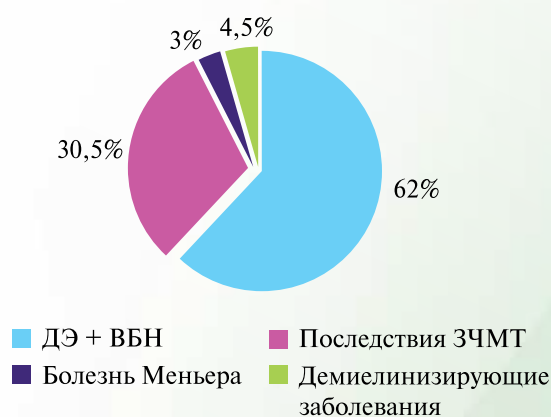


Рисунок 1. Этиология головокружения. ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия, ВБН – вертебрально-базиллярная недостаточность, ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма.

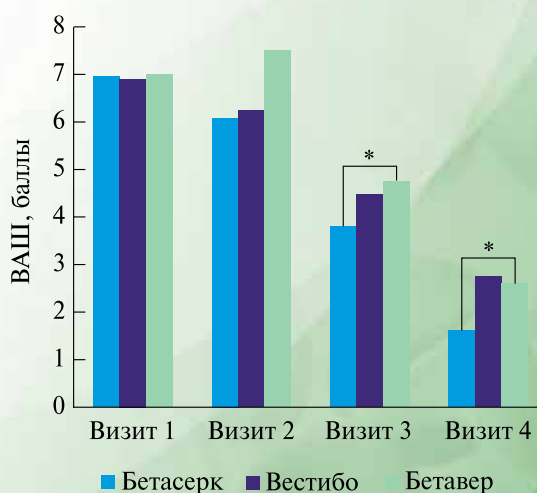


Рисунок 2. Динамика самочувствия по ВАШ (* $p < 0,001$).

Таблица 3. Оценка выраженности головокружения по ВП (в баллах)

Номер визита	Группы			P
	Бетасерк (I) (n = 100)	Вестибо (II) (n = 50)	Бетавер (III) (n = 50)	
1	22,77 ± 4,92	22,52 ± 5,09	22,66 ± 4,84	p (I-II) = 0,79 p (I-III) = 0,81 p (II-III) = 0,88
2	20,60 ± 4,40	21,2 ± 4,70	22,10 ± 4,90	p (I-II) = 0,19 p (I-III) = 0,125 p (II-III) = 0,35
3	14,19 ± 3,80	16,41 ± 4,12	17,13 ± 3,92	p (I-II) < 0,001* p (I-III) < 0,001* p (II-III) = 0,38
4	7,69 ± 3,38	11,50 ± 4,32	11,09 ± 4,64	p (I-II) < 0,001* p (I-III) < 0,001* p (II-III) = 0,67

Примечание. Достоверные различия отмечены «*». Различия между визитами 1 и 4 во всех группах достоверны ($p(1-4) < 0,001$).

ющими заболеваниями (рис. 1). Наиболее частой сопутствующей патологией были сердечно-сосудистые заболевания (такие как ишемическая болезнь сердца, стенокардия, гипертоническая болезнь), что объясняется этиологией головокружения и возрастом больных.

При оценке неврологического статуса наиболее часто выявлялись нистагм (188 пациентов, 94%), нарушение выполнения координаторных проб (157 пациентов, 78,5%), неустойчивость в пробе Ромберга (92 пациента, 46%), асимметрия сухожильных и периостальных рефлексов (79 пациентов, 39,5%) и патологические стопные рефлексы (53 пациента, 26,5%).

На каждом визите пациентам проводилась оценка самочувствия с использованием ВАШ, и на исходном визите все три группы статистически не различались.

Во всех группах к

концу исследования (на визите 4) отмечалось достоверное ($p < 0,001$) уменьшение общего балла по шкале ВАШ. Однако в процессе лечения, уже после 2-го визита, в группе пациентов, принимающих Бетасерк, отмечалось более значимое улучшение самочувствия пациентов, чем в других группах. При этом между группами вестибо и бетавера различий по показателю ВАШ не отмечалось (табл. 2, рис. 2).

На каждом визите пациенты заполняли специальный вопросник (ВП), позволяющий определить степень выраженности головокружения, и на исходном визите все три группы пациентов статистически не отличались друг от друга.

Если на визитах 1 и 2 статистически значимых различий между исследуемыми группами не наблюдалось, то на визитах 3 и 4 различия были статистически значимыми. Отмечалось достоверное

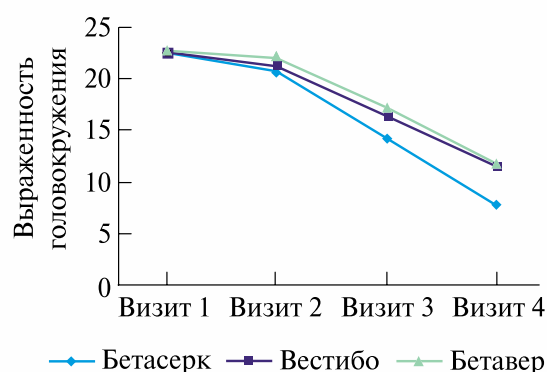


Рисунок 3. Динамика уменьшения выраженности головокружения на фоне лечения ($p < 0,001$).

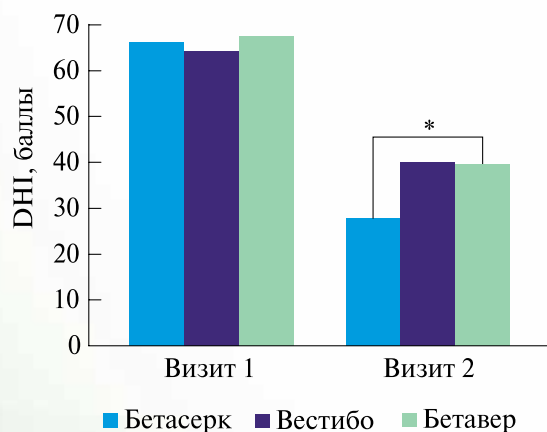


Рисунок 4. Динамика баллов по шкале DHI (* $p < 0,001$).

($p < 0,001$) уменьшение показателей для группы, принимавшей Бетасерк, по сравнению с показателями групп вестибо и бетавера (табл. 3, рис. 3).

Таким образом, во всех трех группах отмечено объективное уменьшение выраженности головокружения на фоне лечения препаратами бетагистина, однако более убедительное в группе Бетасерка.

Аналогичные закономерности были отмечены при сравнении средних показателей в группах I, II и III по шкале DHI в целом и по подшкалам: если на визите 1 статистически значимых различий между группами не наблюдалось (в группе I суммарный балл составил $66,13 \pm 13,6$, в группе II – $64,24 \pm 14,2$, а в группе III – $67,52 \pm 14,4$; $p = 0,9$), то на финальном визите 4 различия были статистически значимыми (в группе I (Бетасерк) суммарный балл составил $27,9 \pm 10,1$, в группе II – $40,0 \pm 13,3$, а в группе III – $39,6 \pm 11,3$; $p < 0,001$). Таким образом, прием Бетасерка был статистически значимо связан с улучшением по шкале DHI и всем ее подшкалам для всех сравнений группы Бетасерка и совокупности групп вестибо и бетавера (рис. 4).

Во всех группах на фоне лечения отмечалась положительная динамика неврологического статуса в виде уменьшения или исчезновения нистагма и нарушений при выполнении пальценосовой пробы и пробы Ромберга ($p < 0,05$ для всех групп сравнения).

Статистически значимых различий по динамике систолического и диастолического артериального давления между группами лечения отмечено не было.

При анализе приверженности пациентов лечению и регулярности приема исследуемых препаратов было отмечено, что в группах Бетасерка и вестибо комплаентность была высокой и

составила в среднем 94,5 и 92,8% соответственно, а в группе бетавера – 84,3%, что объясняется удобством для пациентов двукратного суточного приема лекарств.

За всё время наблюдения за 200 пациентами ни одного серьезного нежелательного явления не было зарегистрировано. В единичных случаях пациенты отмечали неприятные ощущения в эпигастрии или тошноту, кожных реакций не было выявлено. Данные нежелательные явления были кратковременными, возникали в начале лечения и не требовали отмены либо снижения дозы исследуемых препаратов или назначения сопутствующей терапии для устранения этих нежелательных явлений. В группе I нежелательные явления, вероятно связанные с приемом исследуемых препаратов, отмечались в течение первых 2 нед исследования у 5 пациентов (5%), в группе II – у 3 пациентов (6%) и в группе III – у 4 (8%).

Нарушения сна (трудности засыпания, беспокойный сон в течение ночи, частые просыпания) встречались у 12 пациентов (6%), данные жалобы отмечались на протяжении всего исследования и, скорее всего, связаны с основным заболеванием и/или соматической депрессией вследствие длительного анамнеза головокружения (в среднем $4,6 \pm 2,18$ года). Также у 17 пациентов (8,5%) отмечались периодические головные боли, которые беспокоили их и до включения в исследование. На фоне применения бетагистин (Бетасерк, вестибо и бетавер) интенсивность и частота болей не увеличились, и не потребовалось снижения дозы исследуемых препаратов или их отмены.

В задачи нашего исследования не входила оценка фармакоэкономических параметров, тем более что в 2009 г. были опубликованы результаты клинико-экономического анализа

применения бетагистин у пациентов с головокружением. Однако мы проанализировали длительность нетрудоспособности в исследуемых группах. В группе пациентов, принимающих Бетасерк, лист нетрудоспособности был выдан 23 пациентам (23%), в группе вестибо – 9 пациентам (18%) и в группе бетавера – 13 пациентам (26%). При анализе средней продолжительности нетрудоспособности, учитывая достоверное опережение наступления клинического эффекта, в группе Бетасерка длительность нетрудоспособности была на 3,45 дня меньше, чем в группе вестибо, и на 4,23 дня меньше, чем в группе больных, принимающих бетавер.

Выводы

В результате проведенного исследования показано, что на фоне приема бетагистин (Бетасерк, вестибо, бетавер) в суточной дозе 48 мг у больных статистически достоверно ($p < 0,001$) уменьшилась степень выраженности головокружения (при анализе динамики показателей ВП, а также шкалы для оценки головокружения DHI) и улучшилось общее самочувствие согласно ВАШ. Однако на фоне применения Бетасерка отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) опережение клинического эффекта по сравнению с группами вестибо и бетавера уже после 4 нед использования препарата. Более раннее наступление клинического эффекта при лечении Бетасерком позволяет уменьшить длительность курса терапии, сократить продолжительность нетрудоспособности, уменьшить необходимость госпитализации, а также позволяет уменьшить количество дорогостоящих диагностических исследований и в итоге снизить стоимость лечения. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Лечебное дело», 2/2011

Постинсультная когнитивная дисфункция: спектр нарушений и современные подходы к их выявлению и лечению



Самосюк Н.И.¹, Самосюк И.З.¹, Фломин Ю.В.², Самосюк Н.И.³,
Гаврылив И.Р.³, Александренко В.А.³

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

²Харьковская медицинская академия последипломного образования

³МЦ «Универсальная клиника «Оберег», г. Киев

Инсульт является ведущей причиной инвалидности вследствие его влияния не только на двигательные и чувствительные, но и на когнитивные функции [28]. Сочетание физических и когнитивных нарушений (КН) препятствует восстановлению нарушенных функций и увеличивает риск зависимости от посторонней помощи [81]. КН являются одним из наиболее значимых факторов для прогноза последствий инсульта, однако долгое время им не уделяли должного внимания. Хотя связь между психическим состоянием и качеством жизни представляется очевидной, в широко используемых оценочных шкалах для постинсультных функциональных нарушений, таких как индекс Бартел (Barthel index), не предусмотрена оценка когнитивного дефицита. Одной из предпосылок для исключения когнитивных функций из числа измерений, в которых рассматривается восстановление после инсульта, возможно, послужило имевшееся ранее представление о том, что причинами деменции служат исключительно нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера (БА). Однако дальнейшее изучение данной проблемы привело к пониманию ключевой роли сосудистых нарушений в когнитивной дисфункции и выявлению тесной взаимосвязи между сосудистыми и дегенеративными изменениями в головном мозге [33, 47]. В связи с этим сосудистые (в частности, постинсультные) КН стали одной из наиболее актуальных проблем современных нейронаук [29].

Инсульты – мощный фактор риска развития КН и деменции. Частота постинсультных КН может достигать 82% [54]. Через 2 недели после инсульта та или иная степень когнитивных расстройств имела место у 91% больных [35]. Данные о частоте постинсультной деменции варьируют в зависимости от сроков проведения исследования, локализации и размера инфаркта, методики определения деменции и других методологических особенностей. Проспективные исследования продемонстрировали, что инсульт увеличивает риск развития деменции приблизительно в 10 раз, а ее распро-

страненность у постинсультных больных составляет 20-25% [7, 28, 72]. У жителей Рочестера (США) заболеваемость деменцией возрастала с 7% за первый год до 48% на протяжении 25 лет после инсульта [41]. В недавнем мета-анализе был сделан вывод о том, что на протяжении первого года после инсульта деменция развивается у 7-23% пациентов [51]. Результаты проспективных популяционных исследований свидетельствовали о меньшем, но все-таки значительном (примерно двукратном) увеличении риска деменции после перенесенного инсульта [34, 59, 75]. Поскольку не все КН достига-

ют степени деменции и не все инсульты диагностируются, эти данные, по-видимому, недооценивают роль цереброваскулярной патологии в развитии когнитивной дисфункции [29].

Постинсультная деменция резко увеличивает риск смерти независимо от возраста, функционального состояния и сопутствующих заболеваний [69]. Эти данные подчеркивают важность оценки когнитивных функций и своевременной диагностики деменции для оказания помощи пациентам, перенесшим инсульт, включая постинсультную реабилитацию. Вместе с тем развитие деменции



резко затрудняет наблюдение за пациентом в научных исследованиях, что приводит к недооценке как распространенности сосудистой деменции, так и ее влияния на жизнедеятельность больных [12].

Постинсультные КН, как и любые другие последствия инсульта, имеет смысл рассматривать только у выживших пациентов. Логично предположить, что снижение летальности при инсульте будет сопровождаться увеличением распространенности постинсультной когнитивной дисфункции. Результаты исследования 42 тыс. лиц в возрасте ≥ 65 лет, проведенного в рамках Общенационального среза длительного ухода (National Long-Term Care Survey) в США, продемонстрировали, что в 1991-2000 гг. по сравнению с 1984-1990 гг. частота (с поправкой на возраст) всех типов деменций увеличилась на 53%, а постинсультных деменций – на 87%. Это произошло на фоне достигнутого в указанный период снижения показателя смертности в течение 1 года после инсульта с 65 до 53% [72]. Эти результаты указывают на связь между увеличением выживаемости и распространенностью КН у пациентов

после инсульта, а также подчеркивают важность профилактики, диагностики и лечения постинсультной когнитивной дисфункции. Кроме того, заболеваемость цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями стремительно увеличивается с возрастом, поэтому можно ожидать, что распространенность данной патологии, которая ассоциируется с КН, по мере постарения населения будет расти. Ввиду увеличения распространенности сосудистых факторов риска, снижения смертности при инсульте и постарения населения в ближайшем будущем прогнозируется значительное увеличение бремени постинсультных КН в популяции [29]. В связи с этим в настоящем обзоре мы попытались обобщить современные взгляды на проблему диагностики и лечения постинсультных КН, исходя из литературных сведений и собственного опыта.

Спектр постинсультных КН

О связи между цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и деменцией известно уже несколько десятилетий [32, 70], однако точно установить патобиологи-

ческие основы сосудистых КН не удастся до сих пор [30, 36]. На пути к пониманию роли сосудистых факторов в развитии КН имеется ряд препятствий. Одним из них является гетерогенность цереброваскулярной патологии. В мозге пожилых людей, помимо инфарктов, наблюдается ряд других сосудистых патологических изменений: дегенерация белого вещества, атеросклероз, артериолосклероз и церебральная амилоидная ангиопатия, которая нередко сопровождается микрокровоизлияниями [22, 39, 76]. Лейкоареоз и микрогеморрагии, по-видимому, отражают непосредственное повреждение паренхимы, а изменения в сосудах способствуют очаговым (инфаркты) или диффузным патологическим изменениям в головном мозге [22, 36, 60, 64]. Между тем роль изменений в белом веществе и микрокровоизлияний в развитии КН пока не совсем ясна.

С точки зрения риска КН самым важным типом сосудистого поражения мозга являются инфаркты. Церебральные инфаркты представляют собой видимые невооруженным глазом или под микроскопом дискретные участки, в которых патологически изменена

или отсутствует паренхима головного мозга. Признаки старых инфарктов мозга обнаруживаются у 1/3-1/2 людей пожилого возраста [60, 64], то есть их распространенность значительно больше, чем инсультов с клиническими проявлениями. Инфаркты отличаются по размеру, количеству и локализации, могут иметь или не иметь клинических проявлений и развиваться как на фоне предшествующих КН, так и без них [36, 60, 61, 64, 78]. В клинико-патологических исследованиях было показано, что увеличение количества и объема макроскопических инфарктов ассоциируется с повышенным риском деменции [60, 61, 64, 78]. Ранее Tomlinson et al. (1970) указывали, что для развития деменции достаточно потери 100 см³ ткани мозга, однако связи между объемом и количеством инфарктов и когнитивными нарушениями были противоречивыми [78]. Множественные микроскопические инфаркты, которые встречаются намного чаще макроскопических, могут свидетельствовать о гипоксии, воспалении, оксидантном стрессе или повреждении гематоэнцефалического барьера, играют более важную роль в развитии деменции, чем крупные инфаркты [64, 78]. Если, помимо инфарктов, учитывать и другие признаки цереброваскулярной патологии, такие как

микроангиопатия и изменения в белом веществе мозга, ее частота у людей пожилого возраста достигает 75% [27].

Клинически сосудистые КН колеблются от легкой дисфункции до деменции (которую определяют как выраженные нарушения в нескольких когнитивных доменах, включая память, приводящие к нарушению повседневной жизнедеятельности [15]). Nachinski, который почти 40 лет назад предложил термин «мультиинфарктная деменция» [32], позднее подчеркивал, что сосудистые когнитивные нарушения следует рассматривать как целый спектр расстройств с различной степенью сосудистых изменений в паренхиме мозга и различной тяжестью когнитивного дефицита [31]. Придерживаясь этого подхода, далее мы рассмотрим, какие факторы predisполагают к развитию когнитивной дисфункции после инсульта и каковы основные разновидности постинсультных КН.

Предпосылки развития КН. Факторы, связанные с локализацией и размерами инсульта

Влияние инсультных очагов на когнитивные функции, по-видимому, определяется их локализацией, количеством и

размерами. Например, описаны последствия так называемых стратегических инфарктов, то есть единичных инфарктов в определенных зонах головного мозга, которые вызывают множественные когнитивные или эмоциональные нарушения (табл. 1) [29]. Традиционно к участкам мозга, где могут возникать стратегические инфаркты, относят угловую извилину и коллокулулярную капсулу слева, нижнемедиальные отделы височных долей, медиальные отделы лобных долей, передние и дорсоземидиальные зоны таламусов и хвостатое ядро [27]. Было отмечено, что картина, напоминающая поражение стратегических зон, может наблюдаться при лакунарных инфарктах в базальных ганглиях, таламусах, гиппокампе или медиальных отделах лобных долей [77]. В клинической практике выраженные когнитивные нарушения чаще встречаются при инфарктах в вертебробазилярном бассейне [3].

Другими разновидностями инсультов, ассоциирующихся с когнитивной дисфункцией, являются множественные (симптомные или бессимптомные) инфаркты, оказывающие суммарное влияние на психические функции. Результаты многомерного анализа с поправками на все прочие факторы риска деменции

Таблица 1. Мозговые инфаркты, которые сопровождаются когнитивными и эмоциональными нарушениями

Область мозга	Артериальный бассейн	Когнитивные и эмоциональные нарушения
Парамедианные области таламусов	Ветви от дистальной базилярной артерии или проксимальной задней мозговой артерии	Расстройства памяти, восприятия пространства и речи (в случае вовлечения доминантного полушария)
Нижнемедиальные корковые области височных долей	Задняя мозговая артерия	Нарушения вербальной памяти и зрительно-вербальные расстройства, такие как алексия или цветовая аномия
Угловая извилина доминантного полушария	Средняя мозговая артерия	Расстройства памяти, речи и настроения
Височно-теменная ассоциативная кора	Средняя мозговая артерия	Расстройства внимания и поведения
Лобная доля	Передняя мозговая артерия	Расстройства памяти, апатия

свидетельствуют, что общий объем инфарктов в левом и правом полушариях (в частности, в лимбической и ассоциативной коре) является предиктором развития постинсультной деменции [13, 53]. Однако установить количество или объем инфарктов, являющихся пороговыми для развития деменции, пока не удалось. Так, в исследовании 125 пациентов с инсультом было показано, что частота выявления нейровизуализационных признаков сосудистой деменции (двустороннее поражение таламусов, медиальных отделов височных долей или базальных ганглиев) у пациентов с деменцией и без деменции существенно не отличалась [5]. Эти результаты указывают на то, что важную роль в развитии постинсультной деменции, помимо самого инсульта, могут играть другие факторы (например, предшествующее состояние мозга) [29].

Развитие КН, связанных с личностью пациента

Среди демографических факторов с повышенным риском постинсультной деменции ассоциируются старший возраст и низкий образовательный уровень, а также, возможно, мужской пол и принадлежность к неевропейской расе [13, 73]. Фактором риска постинсультных КН также является тяжесть предшествующей ЦВП, на что указывает выявленная связь между их выраженностью и перенесенным ранее инсультом, объемом поражения белого вещества мозга и наличием сосудистых факторов риска (сахарный диабет, курение или повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности) [13, 44, 73]. Риск постинсультной деменции увеличивается в случае сахарного диабета, фибрилляции предсердий и особенно повторного инсульта [65]. Эти данные хорошо согласуются с результатами популяционных исследований, которые свидетельствуют о связи между различными сосудистыми факторами риска (артериальная

гипертензия или гиперхолестеринемия в среднем возрасте, сахарный диабет/гиперинсулинемия, гипергомоцистемия, курение, метаболический синдром и комбинированная оценка тяжести атеросклероза) [11, 18, 38, 50, 55, 74]. С другой стороны, большой когнитивный резерв может сдерживать манифестацию КН [17, 19].

Одним из ключевых факторов, определяющих выраженность постинсультных КН, могут быть предшествующие нейродегенеративные изменения в головном мозге. Все большее признание получает концепция о том, что цереброваскулярная и нейродегенеративная патология оказывают синергичное влияние на когнитивные функции [21]. Была убедительно продемонстрирована связь между наличием КН перед инсультом и степенью постинсультного когнитивного дефицита [6]. Кроме того, атрофия медиальных отделов височных долей мозга является весомым предиктором постинсультной деменции [5]. По мере совершенствования методов неинвазивной оценки нейродегенеративных процессов в головном мозге появляется все больше возможностей для изучения роли сосудистой и дегенеративной патологии в развитии постинсультных КН [40]. Таким образом, ситуация, когда имеющиеся нарушения психических функций можно объяснить единичным инфарктом стратегической локализации, является скорее исключением, чем правилом. Чаще постинсультные когнитивные нарушения возникают вследствие кумулятивного эффекта инфарктов (как свежих, так и старых) и предшествующих патологических изменений в головном мозге.

Характеристика КН

Может показаться, что все обусловленные инсультом КН должны проявиться сразу же после инсульта, однако данные исследований свидетельствуют о постепенном развитии постинсультной деменции через несколько меся-

цев и даже лет. Эти наблюдения отчасти объясняются трудностью диагностики деменции в раннем периоде инсульта, но вместе с тем, по-видимому, отражают предрасположенность мозга постинсультных больных к дальнейшим сосудистым и нейродегенеративным событиям [29]. По данным исследования 154 пациентов без первоначальной постинсультной деменции, частота развития у них в последующем деменций была значительно выше, чем в контрольной группе: 10% в течение 1 года, 15% в течение 2 лет и 22% на протяжении 3 лет [68]. Более половины случаев развития деменции, у участников данного исследования были связаны с повторными инсультами или сопутствующими заболеваниями, которые могли вызвать гипоксию мозга (эпилептические приступы, сердечная недостаточность, пневмония). Сходная частота развития КН в постинсультном периоде была документирована в других проспективных исследованиях [62, 65].

Авторы ряда исследований, сравнивая профили КН при БА и сосудистой деменции, пришли к выводу, что если при БА более выражены расстройства кратковременной памяти, то сосудистые больные хуже выполняют задания, требующие участия исполнительных функций и оперативной памяти (например, сортировка картинок или сборка предметов из частей) [42]. Однако у пациентов с инсультом также встречается снижение кратковременной памяти [56, 66]. Нарушения памяти в постинсультном периоде могут быть следствием поражения медиальных структур височных долей, которые играют важную роль в хранении информации [77]. Другим потенциальным механизмом может быть повреждение связей височных долей, участвующих в извлечении информации, то есть так называемое разобщение. Так, в исследовании пожилых людей без КН с использованием функциональной магнитно-резонанс-

ной томографии было показано, что гиперинтенсивность белого вещества в области дорсальной префронтальной коры коррелировала с пониженной активацией медиальных отделов височных извилин и худшими результатами тестирования кратковременной памяти [46].

Самыми распространенными КН после инсульта являются афазия (от 1/6 до 1/3 случаев) и неглект (нарушение восприятия стимулов, исходящих из контралатеральной инсульта половины пространства в отсутствие сенсорного дефицита). Также часто встречаются снижение внимания, расстройства оперативной памяти, нарушенная способность к обучению и восприятию пространства [28]. Одним из доменов, в которых чаще всего являются постинсультные нарушения, являются исполнительные функции (executive function) [80]. Исполнительные функции – это пока не имеющий точного определения блок когнитивных функций, играющий ключевую роль в обеспечении повседневной жизнедеятельности. Они представляют собой комплекс высших психических навыков работы с имеющейся информацией для планирования и осуществления сложных действий. Элементами когнитивных функций считаются концентрация внимания, гибкость ума, скорость обработки информации, реализация и смена стратегии, оперативная память и исправление ошибок. Важность исполнительных функций для реальной жизни доказывают результаты исследований, которые продемонстрировали значительные различия у пациентов, живущих дома и в учреждениях длительного ухода, и тесную связь с оценками по шкалам для повседневной жизнедеятельности [29]. В исследовании 337 пациентов после инсульта (средний возраст 70 ± 7 лет) исполнительная дисфункция (результаты набора из 8 тестов в $\geq 1,5$ раза хуже, чем в контрольной группе), которая была выявлена у 41% испытуемых, ассоциировалась с вдвое худшими

оценками повседневной жизнедеятельности [52].

Важным шагом вперед в изучении исполнительных функций у пациентов после инсульта было внедрение категории «сосудистые когнитивные нарушения без деменции» (vascular cognitive impairment, no dementia – CIND) [57]. Данная категория позволила выделить группу пациентов со значительными КН, но без выраженных расстройств памяти и функциональных ограничений, соответствующих критериям деменции [15]. КН, которые характерны для CIND, являются отклонения в определении последовательности, снижение внимания, оперативной памяти и скорости психических процессов [14]. Интересно, что даже у тех пациентов после инсульта, чьи когнитивные функции считались сохранными, результаты тестов на когнитивные функции были хуже, чем в контрольной группе, в то время как результаты тестирования памяти не отличались [66]. Это позволяет предположить, что тесты на исполнительные функции могут быть частью нейропсихологического исследования, которая наиболее чувствительна к постинсультным КН.

Прочие домены когнитивных функций у пациентов после инсульта изучены недостаточно. В ходе популяционного исследования не было выявлено связанных с инсультом нарушений со стороны речи или зрительно-пространственного восприятия [56]. Однако в упоминавшемся выше исследовании госпитализированных больных с инсультом в этих доменах был обнаружен небольшой дефицит [66]. Все большее внимание привлекают постинсультные нейропсихиатрические расстройства, включая тревожно-депрессивные расстройства и психомоторную заторможенность [4, 45].

Выявление и лечение постинсультных КН

Высокая частота КН в постинсультном периоде (включая пациентов, которые, согласно

клиническим данным, не имели значительного когнитивного дефицита [66]), свидетельствует о том, что скрининговое исследование когнитивных функций и наблюдение за эволюцией когнитивного дефицита должно быть одним из ключевых компонентов реабилитационного процесса. На сегодняшний день нет какой-либо шкалы или батареи когнитивных тестов, которая бы стала частью стандартного протокола исследования когнитивных функций у пациентов после инсульта. В стандартных скрининговых шкалах, таких как Мини-исследование психических функций (Mini-Mental State Examination – MMSE) или краткая версия Кембриджского когнитивного исследования (Cambridge Cognitive Examination – CAMCOG), практически отсутствует исследование исполнительных функций, поэтому они вряд ли могут считаться оптимальными инструментами для постинсультных пациентов [29].

Рабочая группа по сосудистым КН Национального института неврологических расстройств и инсульта США и Канадской консультантской сети (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network – NINDS-CSN) предложила три протокола исследования когнитивных функций, которые используются в зависимости от имеющегося времени (5, 30 или 60 мин) [30]. Набор тестов, включенных в наиболее полный 60-минутный протокол, позволяет исследовать четыре основных домена: исполнительные функции, речь, зрительно-пространственное восприятие и память – нейропсихиатрические особенности пациента. В наиболее краткий 5-минутный протокол, который предназначен главным образом для скрининга и исследования по телефону, включено тестирование ориентации, немедленного и отсроченного воспроизведения слов, а также генерации слов, начинающихся на определенную букву. Авторы NINDS-CSN сообщают, что инструкции (на ан-

Таблица 2. Лекарственные средства, продемонстрировавшие в клинических испытаниях эффективность при сосудистых когнитивных нарушениях

Лекарственное средство	Начальная доза	Схема титрования дозы	Эффективная доза	Наиболее распространенные побочные эффекты
Донепезил	5 мг/сут однократно	Увеличение дозы на 5 мг/сут через 4-6 нед	5-10 мг/сут	Тошнота, рвота, понос, диссомния
Галантамин	8 мг/сут за два приема	Увеличение дозы на 8 мг/сут через 4-6 нед	16-24 мг/сут	Тошнота, рвота, понос, анорексия
Мемантин	5 мг/сут однократно	Увеличение дозы на 5 мг каждую неделю	20 мг/сут за два приема	Головокружение, дезориентация, повышенная утомляемость

глийском и французском языках) и нормы для этого короткого протокола бесплатно доступны для некоммерческого использования на сайте www.mocatest.org. Хотя протоколы NINDS-CSN не были разработаны (и пока не прошли соответствующей валидации) для выявления и динамической оценки постинсультных нарушений, они представляют собой продуманный набор общепринятых инструментов, который в будущем имеет шансы стать стандартом для клинической практики [29].

Как только установлено наличие КН, вопрос переходит в плоскость их лечения. Соблюдение диеты по типу средиземноморской в пожилом возрасте ассоциируется с более низким темпом развития КН [67]. Сходные преимущества имеет увеличение физической активности [63]. Специальных исследований эффективности этих вмешательств у пациентов после инсульта пока не было. Одним из широко используемых подходов к лечению постинсультных КН является когнитивная реабилитация [10]. Между тем исследований, в которых изучался этот подход, пока очень мало. Так, авторы Кокрановского обзора когнитивных методов лечения нарушений памяти у постинсультных больных смогли найти лишь два исследования, в которых участвовали 18 пациентов [43]. В целом пока недостаточно данных для того, чтобы сделать вывод об эффективности или неэффективности когнитивной реабилитации и когнитивной стимуляции [9].

Фармакотерапия постинсультных КН имеет два ведущих направления: модификация течения заболевания, чтобы замедлить темп когнитивного снижения, и симптоматическое лечение, направленное на улучшение нынешнего состояния когнитивных функций. Среди первой группы вмешательств колоссальное значение имеет полноценная вторичная профилактика инсульта, так как повторный инсульт является мощным фактором риска появления когнитивного дефицита [65, 69, 75]. Современные руководства по вторичной профилактике инсульта подчеркивают важность таких мероприятий, как контроль артериального давления (наибольшие преимущества имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики), устранение гипергликемии и гиперлипидемии, лечение антитромбоцитарными средствами или антикоагулянтами (при кардиоэмболических инсультах) и модификация образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярные физические нагрузки, рациональное питание и нормализация массы тела) [25]. Результаты большого (n=6105) рандомизированного клинического испытания периндоприла в качестве защиты от повторного инсульта (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study – PROGRESS) продемонстрировали, что лечение периндоприлом (\pm индапамид) значительно уменьшало риск когнитивного снижения и прогрессирования па-

тологических изменений в белом веществе [16, 71]. Данные испытания свидетельствуют, что эта и подобные ей комбинации антигипертензивных средств могут быть эффективны в профилактике не только повторных инсультов, но и постинсультных КН. В целом у пациентов с инсультом снижение артериального давления позволяет уменьшить риск постинсультной деменции [27].

В клинических испытаниях лекарственных средств для лечения постинсультных КН изучались преимущественно те средства, которые ранее продемонстрировали эффективность в симптоматическом лечении при БА (табл. 2) [27, 29].

Анализ объединенных данных двух 24-недельных рандомизированных контролируемых клинических испытаний свидетельствовал, что у пациентов с сосудистой деменцией лечение ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезилом сопровождалось повышением примерно на 2 балла оценки по когнитивной субшкале Шкалы для оценки при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale – ADAS-cog) и значимым увеличением доли пациентов с глобальным улучшением (37 и 30% пациентов, принимавших 5 и 10 мг донепезила соответственно, по сравнению с 27% испытуемых в группе плацебо), хотя преимущества лечения в функциональном отношении были незначительными [58]. Эти скромные преимущества были меньшими, чем выявленные в по-

добном исследовании при БА, что, вероятно, объясняется более стремительным прогрессированием КН на фоне нейродегенеративного заболевания. Несколько более отчетливые преимущества лечения были выявлены в ходе 6-месячного контролируемого клинического испытания галантамина у пациентов с сосудистой деменцией или БА плюс цереброваскулярное заболевание [20]. Наконец, результаты двух 28-недельных рандомизированных клинических испытаний неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов мемантина у пациентов с сосудистой деменцией продемонстрировали улучшение приблизительно на 2 балла по ADAS-cog и функциональные улучшения, которые не были статистически значимыми [48, 79]. На основании имеющихся научных фактов Американская ассоциация сердца/Американская ассоциация инсульта (American Heart Association/American Stroke Association) сформулировала следующие рекомендации [27]:

- донепезил может быть полезен для укрепления когнитивных функций у пациентов с сосудистой деменцией (класс IIa);
- лечение галантамином может иметь преимущества у пациентов со смешанной (БА + сосудистая) деменцией (класс IIa);
- преимущества мемантина и ривастигмина при сосудистой деменции недостаточно доказаны (класс IIb).

Все указанные вмешательства имеют уровень рекомендаций А (основаны на данных нескольких рандомизированных клинических испытаний или мета-анализов).

Одним из перспективных средств для профилактики и лечения постинсультных КН является цитиколин [1, 26]. Кокрановский обзор 14 исследований пациентов пожилого возраста с когнитивными нарушениями различной тяжести свидетельствовал о позитивном влиянии цитиколина на память и

поведение, а также о статистически значимом улучшении общего впечатления о состоянии по сравнению с группой плацебо [24]. Величина эффекта была значительной (отношение шансов 8,89; $p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном улучшении в группе активного лечения. Цитиколин очень хорошо переносится (в группе плацебо было документировано больше побочных действий, чем в группе цитиколина) [23, 24]. Alvarez-Sabin et al. (2011) продемонстрировали, что лечение цитиколином в первые 24 часа от начала заболевания и продолжавшееся 6 мес. было безопасным и снижало риск постинсультных КН по сравнению с плацебо. Цитиколин способствовал улучшению ориентации во времени, внимания и исполнительных функций. Пролонгированное лечение (12 мес.) продемонстрировало отличную переносимость и тенденцию к дальнейшему регрессу постинсультных КН [1]. Ortega et al. (2010) исследовали влияние цитиколина на нейрокогнитивные функции через 6 нед. и 6 мес. после первого в жизни ишемического инсульта [49]. Сначала все пациенты ($n = 347$, средний возраст 67 лет) получали лечение цитиколином (2000 мг/сут) в течение 6 нед., а затем методом рандомизации были распределены в группу дальнейшего лечения цитиколином ($n=172$) до 6 месяцев от начала заболевания или в группу прекращения лечения ($n=175$). Через 6 мес. от начала заболевания результаты исследования когнитивных функций (внимание, исполнительные функции и ориентация во времени) у пациентов, которые прекратили лечение цитиколином, были хуже, чем у пациентов из группы активного лечения ($p < 0,05$). Таким образом, лечение цитиколином в течение 6 мес. после ишемического инсульта безопасно и способствует уменьшению тяжести КН.

При лечении постинсультных КН важно провести скрининг на депрессию и назначить соответствующее лечение в случае ее

выявления [8]. В рандомизированном клиническом испытании было показано, что у пациентов после инсульта без депрессии лечение эсциталопрамом (5 мг утром у пациентов ≥ 65 лет и 10 мг у пациентов < 65 лет) ассоциировалось с улучшением глобальной оценки когнитивных функций (преимущественно за счет вербальной и зрительной памяти) по сравнению с контрольной группой [37]. Кроме того, следует обращать внимание на влияние принимаемого лечения на когнитивные функции и воздержаться от применения средств, оказывающих неблагоприятное влияние (например, транквилизаторы или антихолинергические средства). Предложены и другие подходы к фармакотерапии КН у пациентов после инсульта, такие как применение психостимуляторов (метилфенидат или модафинил) или антидепрессантов в отсутствие диагноза депрессии, но их эффективность пока не подтверждена данными крупных рандомизированных клинических испытаний.

Таким образом, основными направлениями лечения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями являются агрессивная вторичная профилактика инсульта, включая модификацию образа жизни, и симптоматическое лечение. Из лекарственных средств для симптоматического лечения сосудистых КН наиболее широко применяются донепезил, галантамин и мемантин, хотя соответствующие показания зарегистрированы не во всех странах (например, отсутствуют в США). Большие надежды связаны с исследованиями цитиколина, который отличается высокой безопасностью. Приоритетными направлениями для будущих исследований следует считать разработку быстрых и надежных способов диагностики постинсультных КН и методов лечения инсульта, позволяющих снизить риск развития КН. ■

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации», Неврология (420) 2012

Кордарон или амиодарон в лечении и профилактике аритмий?



Моисеев С.В.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Критерии биоэквивалентности, на основании которых регистрируют дженерики, не всегда обеспечивают их терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. В клинической практике замена оригинальных антиаритмических препаратов, в том числе амиодарона, на воспроизведенные иногда приводила к изменению концентраций действующего вещества и/или его метаболитов в крови и серьезным клиническим последствиям (рецидиву аритмий или аритмогенному действию). Следует избегать замены Кордарона на его копии, особенно при серьезных аритмиях.

На первый взгляд вопрос в заголовке статьи выглядит бессмысленным, так как Кордарон – это торговое название антиаритмического препарата амиодарон. Однако в литературе последних лет активно дискутируется терапевтическая эквивалентность (не путать с биоэквивалентностью) оригинальных препаратов и их копий и соответственно, их взаимозаменяемость в клинической практике. Применительно к амиодарону этот вопрос имеет особую актуальность по двум причинам. Во-первых, амиодарон применяется для лечения практически всех наджелудочковых и желудочковых аритмий и относится к числу самых популярных кардиологических препаратов. В 1998 году его доля среди всех выписанных рецептов на антиаритмические средства составила 34,5% в Европе, 32,8% в Северной Америке и 73,8% в Латинской Америке [1]. В 2010 г. были опубликованы первые результаты международного проспективного регистра RecordAF, цель которого – изучение тактики лечения паци-

ентов с фибрилляцией предсердий в обычной клинической практике [2]. Во всех странах амиодарон был основным антиаритмическим препаратом, который применяли для контроля ритма у больных с органическими заболеваниями сердца. Его часто (21,7% случаев) назначали и пациентам с изолированной фибрилляцией предсердий. Судить о частоте применения амиодарона в России сложно, учитывая отсутствие достоверных данных. Очевидно, что в нашей стране этот препарат применяется не реже, чем в странах Европы (в частности при фибрилляции предсердий). Во-вторых, амиодарон часто назначают для профилактики и лечения серьезных и угрожающих жизни аритмий, в том числе у больных сердечной недостаточностью, когда особое значение имеет надежность антиаритмического эффекта, а его ухудшение может привести к тяжелым последствиям. Результаты клинических исследований и описания случаев свидетельствуют о том, что замена

оригинальных антиаритмических препаратов, включая амиодарон, на дженерики иногда сопровождается рецидивом аритмии или аритмогенным действием [3].

Необходимо подчеркнуть, что в данной публикации не подвергается сомнению целесообразность воспроизводства оригинальных лекарственных средств, утративших патентную защиту. С одной стороны, этот процесс повышает доступность лекарственных препаратов для социально незащищенных пациентов, с другой стороны, появление более дешевых аналогов создает условия для конкуренции и побуждает производителей разрабатывать новые оригинальные препараты. Однако при наличии на рынке большого числа копий оригинального препарата, в том числе произведенных малоизвестными фармацевтическими компаниями, неизбежно возникает вопрос об их качестве. Конечно, качество регистрируемых лекарств должно гарантироваться контролирующими органами, но могут ли они дать такие гарантии?

Особенности регистрации оригинальных препаратов и дженериков

Чтобы ответить на последний вопрос, необходимо иметь общие представления о процессе регистрации оригинальных препаратов и их копий. Для получения разрешения на применение нового препарата его эффективность и безопасность необходимо подтвердить в многочисленных доклинических (острая и хроническая токсичность, генотоксичность, репродуктивная токсичность и т.п.) и клинических исследованиях. Последние включают в себя исследования у здоровых добровольцев, относительно небольшие исследования II фазы и более крупные исследования III фазы, которые и служат главным основанием для регистрации лекарственного средства. Этот процесс занимает много времени (например, длительность исследований онкогенности на лабораторных животных достигает 1-2 лет) и требует больших затрат, которые в конечном итоге включаются в стоимость препарата. Понятно что для регистрации копии оригинального препарата повторение всех этих исследований не имеет смысла. Чтобы получить разрешение на применение дженерика, достаточно подтвердить его фармацевтическую эквивалентность и биоэквивалентность стандартному препарату, который к моменту утраты патентной защиты уже достаточно хорошо известен и давно применяется в клинической практике. Фармацевтическая эквивалентность предполагает соответствие дженерика определенным стандартам качества (содержание действующего вещества, состав примесей и т.п.). Критерием биоэквивалентности является сходство параметров фармакокинетики, отражающих биодоступность действующего вещества, например, скорость и степень его абсорбции после приема внутрь (максимальная концентрация в плазме – C_{\max} , площадь под фармакокинетической кривой – AUC, время достижения C_{\max} – t_{\max}). Исследования биоэквивалентности

проводятся у небольшой группы здоровых добровольцев (обычно не более 30-35 человек) и предполагают прием только одной дозы исследуемых препаратов натощак. При этом методы анализа действующего вещества могут отличаться по чувствительности от методов, которые использовались при разработке оригинального препарата. Сравнительные клинические исследования оригинального и воспроизведенного препарата официально не требуются. Да и после регистрации последнего они проводятся редко.

Идентичны ли оригинальный препарат и его копии?

Очевидно, что обеспечить полную идентичность двух препаратов невозможно, поэтому определенные различия показателей фармакокинетики считаются допустимыми. Например, в соответствии с рекомендациями Комитета по медицинским препаратам Европейского агентства по лекарствам (EMA) 90% доверительный интервал отношений AUC и C_{\max} оригинального препарата и его копии должен находиться в интервале от 80 до 125%. На практике это означает, что воспроизведенный препарат может отличаться по фармакокинетики от своего прототипа на 20-25%. Во многих случаях эти отличия не имеют клинического значения, так как показатели фармакокинетики самого оригинального препарата характеризуются определенной вариабельностью (следует отметить, что вариабельность свойств разных партий оригинального препарата обычно не превышает $\pm 5\%$). Однако для некоторых препаратов с узким «терапевтическим индексом» (т.е. при наличии небольшой разницы между терапевтической и токсической концентрацией) диапазон 80-125% явно велик. Классическими примерами подобных лекарственных веществ (critical dose drugs) являются циклоsporин и фенитоин, которые рекомендуют применять под контролем концентраций в крови.

Однозначного ответа на вопрос о том, следует ли считать таковыми антиаритмические препараты, нет [4]. В соответствии с критериями Американской администрации по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA; 21 CFR 320.33Lc) терапевтический индекс следует считать узким в следующих случаях: (1) медиана летальной дозы (LD50) отличается от медианы эффективной дозы (ED50) менее чем в 2 раза; (2) минимальная токсическая концентрация менее чем в 2 раза выше минимального эффективного уровня; (3) безопасное и эффективное лечение предполагает тщательное титрование дозы и наблюдение пациента. Если ориентироваться на третий критерий, то антиаритмические средства следует относить к препаратам с узким терапевтическим индексом [5]. Любые антиаритмические средства, в том числе амиодарон, могут вызывать серьезные побочные эффекты, риск которых зависит от концентрации. Например, уровни амиодарона в плазме $>2,5$ мг/дл ассоциировались с увеличением частоты токсических эффектов [4]. С другой стороны, снижение концентрации действующего вещества в плазме может привести к рецидиву аритмии. Некоторые пациенты, например, пожилые люди или больные с сопутствующими заболеваниями, могут оказаться более чувствительными даже к небольшим изменениям уровней антиаритмических средств.

Дженерики сравнивают только с оригинальным препаратом, поэтому они могут существенно отличаться друг от друга [6]. Например, концентрации одного дженерика могут быть на 0-20% ниже таковых оригинального препарата, а другого – на 0-25% выше. Соответственно, разница между ними теоретически может достигнуть 45%, хотя оба считаются биоэквивалентными. Если зарегистрировано несколько копий оригинального препарата, то переход с одного дженерика на другой может привести к значительным колебаниям уровней лекарственного вещества в плазме.

Свойства лекарственных веществ могут меняться при хранении, что отражается на показателях фармакокинетики. Например, в одном исследовании [7] были сопоставлены свойства оригинального рамиприла (Тритаце) и 22 его зарегистрированных копий до и после 3-месячного хранения в стрессорных условиях. Через 3 месяца значительное число дженериков не соответствовали спецификациям оригинального препарата.

Действующие вещества считают одинаковыми, если они имеют идентичное химическое строение, хотя их физико-химические свойства могут отличаться в зависимости от пути синтеза, источника и качества сырья, условий производства, используемых реактивов и растворителей и т.п. [8]. Важное значение имеют форма препарата (аморфная или кристаллическая), размер частиц действующего вещества, наличие определенных примесей, состав наполнителей и другие факторы. Некоторые «активные» наполнители лекарственного препарата могут оказывать существенное влияние на скорость и/или степень его всасывания, в частности различные сахара изменяют транзит по желудочно-кишечному тракту и, возможно, биодоступность действующего вещества [9]. Даже финальный этап производства, например, изготовление таблеток, может определять различия «идентичных» препаратов. Так, срок хранения таблеток зависел от давления, использующегося при их производстве, скорости цикла и типа оборудования [10].

Следует учитывать также психологические аспекты применения лекарственных веществ, которые не имеют отношения к их фармакологической/фармацевтической эквивалентности. Например, изменение упаковки препарата сопровождается увеличением числа жалоб на снижение эффективности, особенно при переходе с оригинального препарата на воспроизведенный [4].

Некоторые изменения свойств лекарственного препарата (снижение содержания действующего вещества, ухудшение его биодоступности) могут отразиться на эффективности, другие (например, появление необычных примесей или продуктов распада) – на безопасности и переносимости лечения. Учитывая неидентичность оригинального препарата и его копий, их терапевтическую эквивалентность желательно подтвердить в прямых сравнительных клинических исследованиях. Однако на практике подобные исследования проводятся редко. Кроме того, если инициатором сравнительного исследования является фармацевтическая компания, то нельзя исключить, что свет увидят только результаты представляющие интерес для спонсора (publication bias).

По мнению А. Genazzani и соавт. [4], трудности, с которыми приходится сталкиваться при анализе дженериков, заставляют отдавать предпочтение оригинальному препарату в тех случаях, когда по стоимости он не намного превосходит свои копии. При этом опыт разработчика а priori гарантирует известное качество оригинального препарата. Следует отметить, что дженерики могут существенно отличаться по цене не только от прототипа, но и друг от друга. Хотя низкая стоимость препарата может показаться привлекательной, она может определяться отсутствием необходимых затрат на производство (сомнительное сырье, невыполнение правил GMP – Good Manufacturing Practice).

Исследования воспроизведенных препаратов амиодарона

После появления первых дженериков амиодарона в литературе были опубликованы сообщения о фармакологических и клинических аспектах замены оригинального препарата на его копии. S. Sauro и соавт. [11] сопоставили равновесные концентрации амио-

дарона и дезэтиламиодарона у 138 пациентов, принимавших Кордарон в стабильной дозе, а затем перешедших на лечение дженериком амиодарона. Равновесные уровни амиодарона и его метаболита достоверно не изменились после замены оригинального препарата дженериком, однако вариабельность концентрации препарата в плазме увеличилась. По мнению авторов, в течение 1-3 месяцев после смены препарата целесообразно контролировать концентрации действующего вещества в плазме (в России эта рекомендация практически не выполняется).

J. Reiffel и P. Kowey [3] провели опрос 130 ведущих американских аритмологов, которым предлагали сообщить, наблюдали ли они рецидивы аритмий при замене оригинальных антиаритмических препаратов на дженерики. На поставленные вопросы ответили 64 специалиста. Около половины из них наблюдали эпизоды аритмий (включая фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий и предсердную тахикардию), которые были определены или вероятно связаны с заменой оригинального препарата. В целом было зарегистрировано 54 рецидива аритмий, включая 32 случая при замене Кордарона на дженерик амиодарона. Три пациента умерли (в том числе пациент, получавший амиодарон). Кроме того, эксперты наблюдали 7 случаев аритмогенного действия дженериков (один из них был зарегистрирован при применении дженерика амиодарона, хотя этот препарат характеризуется низкой аритмогенной активностью). В части случаев связь между рецидивами аритмий и заменой антиаритмического препарата была подтверждена при повторной провокации или анализе сыровороточных уровней лекарственных веществ в плазме (рис. 1). Таким образом, около половины респондентов сталкивались с проблемами при смене антиаритмического препарата, причем во

всех этих случаях оригинальный препарат заменяли на его копию.

P. Pollak [12] определял концентрации амиодарона и его активного метаболита дезэтиламиодарона у 77 пациентов, длительно принимавших Кордарон. После начала лечения отношение концентраций метаболита и амиодарона увеличивалось примерно до 0,9 и не зависело от дозы препарата. Этот показатель редко превышал 1,4, а его увеличение ассоциировалось с токсическими изменениями со стороны легких. У 4 пациентов замена оригинального Кордарона на дженерик сопровождалась значительным увеличением отношения уровней дезэтиламиодарона и амиодарона (рис. 2). Например, у 42-летнего мужчины, принимавшего Кордарон по поводу предсердной тахикардии, через 1 месяц после назначения дженерика указанный коэффициент увеличился с 0,8 до 1,8. После возобновления приема Кордарона он снизился до 1,1. Еще одна попытка замены оригинального препарата вновь привела к увеличению отношения уровней метаболита и амиодарона до 1,6. Следует отметить, что во всех 4 случаях относительные изменения концентраций метаболита существенно превышали 20% (максимальный показатель для биоэквивалентного дженерика). Для подтверждения биоэквивалентности дженериков амиодарона не требуется анализ активного метаболита этого препарата, хотя изменения его уровня могут отражаться на эффективности и безопасности лечения.

Сходные проблемы наблюдались и при применении других антиаритмических препаратов. В. Grubb [13] описал рецидив желудочковой тахикардии после замены оригинального прокаинамида на дженерик. При обследовании было выявлено снижение сывороточной концентрации действующего вещества до 2,4 мг/мл (эффективный уровень – около 10 мг/мл). Т. Ozahowski и соавт. [14] наблю-

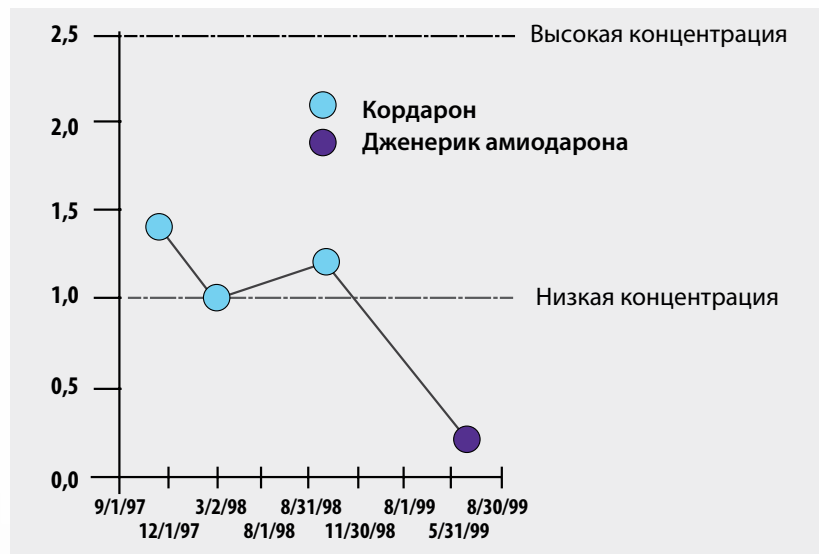


Рисунок 1. Изменение сывороточной концентрации амиодарона (мг/л) после замены Кордарона на дженерик у 28-летнего мужчины с желудочковой тахикардией

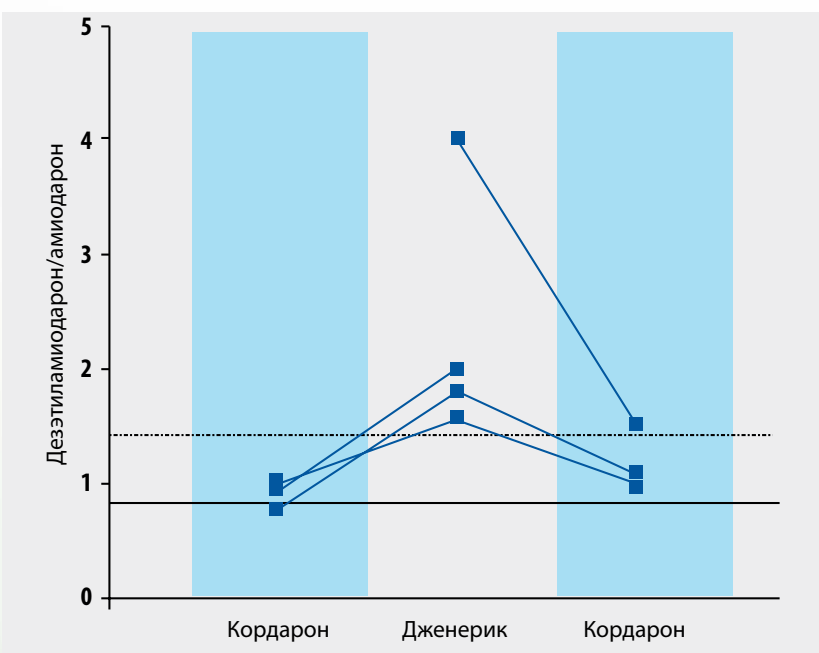


Рисунок 2. Изменения отношения уровней дезэтиламиодарона/амиодарона при замене Кордарона на дженерик. Сплошная линия – средний показатель у 77 пациентов, пунктирная – 95-й перцентиль

дали 2 случая рецидивирующей наджелудочковой тахикардии у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, получавших дженерик прокаинамида замедленного высвобождения. Контроль аритмии был восстановлен после возобновления приема оригинального препарата. В описанном выше исследовании J. Reiffel и P. Kowey [3], которые проводили опрос американских аритмологов, реци-

дивы аритмий или аритмогенные эффекты отмечались при смене препаратов не только амиодарона, но и прокаинамида, хинидина, дизопирамида.

Приведенные данные могут показаться не очень убедительными. На самом деле они представляют собой описания отдельных случаев, а не результаты рандомизированных контролируемых исследований. Однако известно, что именно постмаркетинговое

наблюдение позволяет выявить серьезные нежелательные последствия или взаимодействия лекарственных средств, которые могут быть даже причиной прекращения их маркетинга (примерами могут служить антигистаминные препараты терфенадин и астемизол, статинсеравастатин и др.). Последнее обычно происходит, если имеются более безопасные представители того же класса. Распознать нежелательные эффекты замены оригинального антиаритмического препарата на дженерики в клинической практике очень сложно, особенно при отсутствии четкой хронологической зависимости. Врачи обычно не придают особого значения тому, какой препарат применяется – оригинальный или воспроизведенный. При этом рецидив аритмии скорее всего будет расценен как следствие прогрессирования основного заболевания, а не смены препарата. Подтверждением этой связи могут быть изменения концентрации действующего вещества и/или его метаболитов в крови, однако на практике врачу проще отменить соответствующий препарат, чем провести эти исследования.

J. Reiffel [6] предложил следующие рекомендации по замене оригинальных антиаритмических препаратов на воспроизведенные:

- Заменять антиаритмические препараты не следует у пациентов с угрожающими жизни аритмиями, аритмиями, которые могут вызвать потерю сознания, а также в тех случаях, когда повышение уровня лекарственного вещества в крови может привести к аритмогенному действию.
- Не следует заменять антиаритмические препараты, биотрансформирующиеся до множественных метаболитов или метаболитов, которые нельзя определить.
- При менее серьезных аритмиях дженерики можно применять только в тех случаях,

когда имеется простой и надежный метод мониторингования их концентрации.

- При необходимости замены следует тщательно контролировать уровень препарата в крови.
- Если снижение или повышение концентрации антиаритмического препарата может привести к угрожающим жизни последствиям, замена оригинального препарата возможно только в следующих случаях:
 - Зарегистрирован только один воспроизведенный препарат и, соответственно, отсутствует риск многочисленных замен.
 - Дженерик широко доступен в стационарах и аптечной сети.

Если выполнять все эти рекомендации, то от применения воспроизведенных антиаритмических препаратов пришлось бы полностью отказаться как при легких (из-за невозможности мониторингования концентраций в крови), так и серьезных нарушениях ритма. На практике следует, вероятно, придерживаться следующей тактики ведения. Если пациент получает антиаритмическую терапию оригинальным препаратом с хорошим эффектом, то заменять его на воспроизведенный препарат не следует. Если по экономическим причинам замена оригинального антиаритмического препарата все же необходима, то пациент должен находиться под наблюдением, чтобы убедиться в сохранении достигнутого ранее эффекта. При рецидиве аритмии или ухудшении переносимости можно попытаться возобновить прежнюю терапию. В любом случае целесообразно избегать частых замен копий оригинального препарата.

Единственным основанием для замены оригинального препарата на воспроизведенный являются экономические соображения. Соответственно, воз-

никает вопрос – какова экономия затрат при замене Кордарона на дженерики? Розничная стоимость упаковки Кордарона (30 таблеток по 200 мг), которой достаточно на месяц поддерживающей терапии, составляет около 250 рублей. Стоимость дженериков примерно в 2-3 раза ниже. Следовательно, экономия составит не более 150-180 рублей в месяц. Вряд ли, указанная сумма оправдывает возможные последствия подобной модификации антиаритмической терапии. Необходимо учитывать, что ухудшение эффективности и переносимости лечения приводит к росту затрат (госпитализации, дополнительные визиты к врачу, вызов скорой помощи и т.п.), поэтому в конечном итоге общая стоимость лечения может даже увеличиться. По мнению P. Pollak [12], если только 5% больных, получающих амиодарон в США и Канаде, потребуется одна госпитализация, связанная с заменой оригинального препарата на воспроизведенный, то общее число таких госпитализаций составит 20000 в год.

Заключение

Результаты клинических исследований и описания случаев свидетельствуют о том, что замена оригинального Кордарона на его копии может привести к выраженным изменениям уровней действующего вещества и/или его метаболита в крови и серьезным клиническим последствиям (рецидиву аритмии, аритмогенному действию и даже смерти). Риск подобных осложнений, по видимому, относительно небольшой, хотя оценить его на практике очень сложно. Актуальность этой проблемы определяется тем, что амиодарон остается одним из самых эффективных антиаритмических средств и широко применяется для лечения наджелудочковых и желудочковых аритмий. Следует избегать замены Кордарона на его копии, особенно при серьезных аритмиях. ■

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Кордарон®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 05 декабря 2008 г. № 328

Торговое название

Кордарон®

Международное непатентованное название

Амиодарон

Лекарственная форма

Таблетки делимые 200 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество - амиодарона гидрохлорид 200 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат,
крахмал кукурузный, поливидон K90F, кремния ди-
оксид безводный коллоидный, магния стеарат.

Описание

Круглые делимые таблетки от белого до слегка
кремового цвета с гравировкой: символ в виде
сердца и «200» на одной из сторон

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердца. Ан-
тиаритмические средства III класса
Код АТХ C01BD01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Препарат медленно всасывается, обладает боль-
шим сродством к различным тканям.
Пероральная биодоступность колеблется в преде-
лах от 30 до 80% у разных больных (среднее зна-
чение около 50%). После однократного применения
максимальные концентрации в плазме достигаются
через 3-7 часов. Терапевтические эффекты, в сред-
нем, наблюдаются через неделю после начала при-
ема препарата (от нескольких дней до двух недель).
Амиодарон обладает длительным периодом полу-
выведения, с учетом индивидуальных различий у
больных (20-100 дней). В ходе первых дней лече-
ния препарат накапливается почти во всех тканях,
особенно – в тканях с большим содержанием жира.
Элиминация начинается через несколько дней и
устойчивые концентрации в плазме достигаются в
течение нескольких месяцев, в зависимости от ин-
дивидуальной реакции больного.
Исходя из этих характеристик, следует применять
начальную («ударную») дозу с целью достижения
накопления препарата в тканях, что необходимо
для получения терапевтического эффекта.
Часть йода, содержащегося в препарате, высво-
бождается и обнаруживается в моче в виде йоди-
да; это соответствует 6 мг на каждые 200 мг дозы
амиодарона в сутки. Остальная часть препарата, а,
следовательно и большая часть йода, выводится с
калом после прохождения через печень.
Поскольку почечное выделение амиодарона не-
значительно, больным с почечной недостаточ-
ностью можно назначать обычные дозы.
После отмены препарата выведение его из ор-

ганизма продолжается в течение
нескольких месяцев; следует при-
нимать во внимание остаточное
действие препарата в течение периода свыше 10
дней и вплоть до 1 месяца.

Фармакодинамика

Антиаритмическая активность препарата обеспе-
чивается посредством следующих механизмов
действия: - удлиняет 3-ю фазу потенциала актив-
ности сердечной мышцы, что выражается, в ос-
новном, в снижении калиевого тока (Ш класс по
классификации Vaughan Williams)
уменьшает синусовый автоматизм до брадикар-
дии, не отвечающей на воздействие атропином
неконкурентно подавляет альфа- и бета- адре-
нергическую активность
замедляет проводимость в синоатриальном узле,
предсердиях и атриовентрикулярном (АВ) узле, в
особенности при ускоренном ритме сердца
не влияет на внутрижелудочковую проводимость
увеличивает рефрактерный период и уменьшает
предсердную, атриовентрикулярную и желудочко-
вую возбудимость миокарда
замедляет проводимость и удлиняет рефрактер-
ный период дополнительных предсердно-желу-
дочковых путей.
Прочие свойства:
умеренно снижает периферическое сопротивле-
ние и сердечный ритм, что ведет к снижению по-
требления кислорода
увеличивает коронарный выброс путем прямого
воздействия на гладкую мускулатуру артерий ми-
окарда и поддерживает сердечный выброс путем
снижения давления в аорте и периферического
сопротивления. Не обладает существенным отри-
цательным инотропным эффектом.

Показания к применению

Профилактика рецидивов:

- желудочковой тахикардии, представляющей
опасность для жизни: лечение должно быть на-
чато в стационаре при тщательном контроле
- симптоматической и приводящей к инвалидно-
сти документированной желудочковой тахикар-
дии
- документированной суправентрикулярной та-
хикардии при установленной необходимости
лечения, если при приеме других препаратов
наблюдается устойчивость или имеются проти-
вопоказания для их приема
- фибрилляции желудочков

Лечение суправентрикулярной тахикардии, замед-
ление или сокращение трепетания или фибрилля-
ции предсердий.

Амиодарон может применяться при наличии ише-
мической болезни сердца и/или функциональной
дисфункции левого желудочка (см. «Фармакоди-
намика»).

Способ применения и дозы

Начальное лечение

Начальный режим дозирования - 3 таблетки в су-
тки, в течение 8-10 дней. В некоторых случаях в на-
чале лечения могут применяться более высокие
дозы (4 или 5 таблеток в сутки), но только в течение
короткого времени и при электрокардиографиче-
ском контроле.

Поддерживающее лечение

Следует определить минимальную эффективную
дозу; в соответствии с индивидуальным ответом,

она может находиться в пределах от ½ таблетки в
сутки (по одной таблетке через день) до 2 таблеток
в сутки.

Побочные действия

Очень часто ($\leq 10\%$); часто ($\leq 1\%$, $\leq 10\%$); иногда
($\leq 0,1\%$, $\leq 1\%$); редко ($\leq 0,01\%$, $\leq 0,1\%$); очень редко
($< 0,01\%$).

Очень часто

- тошнота, рвота, дисгевзия
- микроотложения на сетчатке
- фотосенсибилизация
- повышение уровня тироксина (Т4) при нормаль-
ном или слегка сниженном уровне трийодтиро-
нина (Т3)
- изолированное и обычно умеренное повышение
трансаминаз

Часто

- острая гепатопатия с повышенным уровнем
трансаминаз в сыворотке и/или желтухой
- гипотиреоз
- гипертиреоз
- альвеолярный/интерстициальный пневмонит
и облитерирующий бронхолит с пневмонией,
плеврит
- сероватая или голубоватая пигментация кожи
- экстрапиримидный тремор
- нарушения сна, в том числе кошмарные снови-
дения
- сенсорные, моторные или смешанные перифе-
рические нейропатии
- умеренная брадикардия.

Иногда

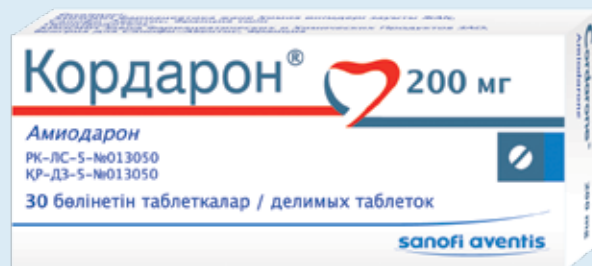
- синоатриальная блокада, атриовентрикулярная
блокада различных степеней)
- периферические сенсомоторные нейропатии и/
или миопатии

Очень редко

- снижение остроты зрения и отек глазного дна,
неврит зрительного нерва
- эритема, кожная сыпь, эксфолиативный дерма-
тит, выпадение волос
- бронхоспазм, особенно у больных бронхиаль-
ной астмой
- синдром острого респираторного дистресса
взрослых, чаще всего – сразу после хирургиче-
ского вмешательства (возможна несовмести-
мость с высокой концентрацией кислорода)
- мозжечковая атаксия
- доброкачественная внутричерепная гипертен-
зия, головные боли
- хронические заболевания печени при длитель-
ном лечении
- выраженная брадикардия или в исключитель-
ных случаях - синусовая остановка сердца
- эпидидимит
- васкулит
- дисфункция почек с умеренным повышением
уровня креатинина
- тромбоцитопения.

Противопоказания

- синусовая брадикардия и синоатриальная бло-
када сердца, за исключением случаев коррек-
ции водителем ритма
- синдром слабости синусового узла, за исклю-
чением случаев коррекции водителем ритма
(опасность остановки синусового узла)



- тяжелые нарушения проводимости, при отсутствии коррекции водителем ритма
- гипертиреоз
- повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или одному из вспомогательных веществ
- беременность и период лактации
- врожденная галактоземия
- синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы
- дефицит лактазы
- сочетание с препаратами, способными вызывать *пируэтную тахикардию*: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты III класса (соталол, дофетилид, ибутилид), сультоприд, бепридил, цисаприд, дифеманил, мизоластин, винкамин, эритромицин, моксифлоксацин, спирамицин для внутривенного введения.

Лекарственные взаимодействия

Циклоспорин

Возможно повышение уровня циклоспорина в плазме, связанное со снижением метаболизма препарата в печени, с возможными нефротоксическими проявлениями. Рекомендуется определение уровня циклоспорина в крови, проверка функции почек и пересмотр дозировки в период лечения амиодароном и после отмены препарата.

Дилтиазем

Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады. Если комбинация неизбежна, необходимо установить строгий клинический и постоянный электрокардиографический (ЭКГ) контроль, особенно у пожилых.

Галофантрин, пентамидин, лумефантрин

Увеличивается риск нарушений желудочкового ритма, в особенности пируэтной тахикардии. При возможности, отменить неантибактериальный препарат, вызывающий пируэтную тахикардию. Если же комбинация неизбежна, необходим предварительный контроль интервала QT и мониторинг ЭКГ.

Нейролептики, способные вызывать пируэтную желудочковую тахикардию

Некоторые фенотиазиновые нейролептики (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), прочие нейролептики (пимозид) увеличивают риск нарушений желудочкового ритма, в особенности пируэтной тахикардии.

Метадон

Повышенный риск желудочковых аритмий, в особенности пируэтной тахикардии. Необходимо клиническое наблюдение и контроль ЭКГ

Антикоагулянты перорального применения

Усиление антикоагуляционного эффекта и риск кровотечения, в связи с повышением концентрации антикоагулянтов в плазме. Необходимо более частого контроля уровня протромбина в крови, а также адаптации доз антикоагулянтов в период лечения амиодароном и после отмены препарата.

Бета-блокаторы при сердечной недостаточности (бизопролол, карведилол, метопролол, небиволол)

Нарушения сократимости и проводимости (синергический эффект) с риском выраженной брадикардии. Повышенный риск желудочковых аритмий, особенно пируэтной тахикардии. Необходим регулярный клинический и ЭКГ-контроль.

Эсмолол

Нарушение автоматизма, проводимости и сократительной способности сердца (подавление симпатических компенсаторных механизмов). Необходим регулярный клинический и ЭКГ-контроль.

Другие бета-блокаторы

Нарушение автоматизма, проводимости и сократительной способности сердца (подавление симпатических компенсаторных механизмов). Необходим регулярный клинический и ЭКГ-контроль.

Препараты наперстянки

Нарушение автоматизма (чрезмерная брадикар-

дия) и предсердно-желудочковой проводимости. При применении дигоксина возможно увеличение его концентрации в плазме (из-за снижения клиренса алкалоида). Необходимо осуществлять клинический и ЭКГ-мониторинг, а также определение уровня дигоксина в плазме; может возникнуть необходимость в изменении дозы дигоксина. *Диуретики, слабительные стимулирующего характера, глюкокортикоиды (системные), тетракозактид, амфотерицин В* увеличивают риск нарушений желудочкового ритма вследствие гипокалиемии. Рекомендуется клинический и ЭКГ-контроль, измерение уровня калия в плазме крови.

Лидокаин

Риск увеличения концентрации лидокаина в плазме, с вероятностью неврологических и кардиологических побочных эффектов, в связи со снижением амиодароном метаболизма лидокаина в печени. Требуется клинический и ЭКГ-контроль, при необходимости коррекция дозы лидокаина в ходе лечения амиодароном и после его отмены.

Верапамил

Риск развития брадикардии и атриовентрикулярного блока, особенно у больных пожилого возраста. ЭКГ и клинический мониторинг.

Фенитоин, фосфенитоин

Повышенные концентрации фенитоина в плазме с признаками (прежде всего неврологическими) передозировки из-за снижения метаболизма фенитоина в печени. Рекомендуется клинический контроль, измерение уровня фенитоина в плазме и, при необходимости, коррекция дозы.

Орлистат

Риск снижения концентрации амиодарона и его активного метаболита в плазме. Требуется клинический и, при необходимости, ЭКГ-контроль.

Симвастатин

Доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки. Если при такой дозе не удается достигнуть терапевтического эффекта, следует перейти на другой статин.

Такролимус

Повышаются концентрации такролимуса в крови из-за подавления его метаболизма амиодароном. Требуется определение концентраций такролимуса в крови, мониторинг почечной функции и корректировка дозы такролимуса во время применения комбинации или при отмене амиодарона. *Препараты, вызывающие брадикардию*: противаритмические средства класса Ia, бета-блокаторы, некоторые антиаритмические средства класса III, некоторые блокаторы кальциевых каналов, препараты наперстянки, пилокарпин и антихолинэстеразные препараты. Существует риск чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

Особые указания

До начала лечения необходимо провести ЭКГ, особенно у пожилых.

Фармакологическое действие амиодарона вызывает изменения на ЭКГ: удлинение QT (в связи с пролонгированной реполяризацией) с возможным развитием U-волн; эти изменения являются результатом терапевтического насыщения, а не токсичности.

Препарат должен быть отменен в случае наступления 2-й и 3-й степени атриовентрикулярной блокады, синоатриальной блокады или блокады пучка Гиса. При атриовентрикулярной блокаде 1-й степени следует усилить клиническое наблюдение. Отмечалось возникновение аритмии или ухудшение имеющейся, поддающейся лечению аритмии. Аритмогенный эффект амиодарона слабее и меньше, чем у большинства антиаритмических препаратов, и обычно проявляется в комбинации с некоторыми лекарственными средствами.

Амиодарон содержит йод и поэтому он может влиять на результаты некоторых исследований щитовидной железы (связывание радиоактивного йода, PBI), однако функциональные анализы

щитовидной железы (Т3, Т4, сверхчувствительная ТСГ (usTSH)) оценке поддаются.

Амиодарон может вызывать нарушения функций щитовидной железы, особенно у больных с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе. Поэтому до начала лечения, регулярно (например, каждые 6 месяцев) в ходе лечения и спустя несколько месяцев после окончания лечения следует проводить измерение уровня ТСГ в сыворотке. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы также следует провести измерение уровня ТСГ.

Появление диспноэ или сухого кашля, как изолированных, так и в сопровождении ухудшения общего состояния, может указывать на токсическую реакцию со стороны легких, такую, как интерстициальная пневмопатия, и требует радиологического контроля.

Анестезия

Перед хирургической операцией анестезиолога следует поставить в известность о том, что больной получает Кордарон.

Длительное лечение амиодароном может усилить гемодинамический риск, сопряженный с местной или общей анестезией. В особенности это относится к брадикардическим и гипотензивным эффектам, снижению сердечного выброса и нарушениям проводимости.

Кроме того, у больных, получавших амиодарон, в редких случаях непосредственно после хирургического вмешательства отмечали острый респираторный дистресс. Таким больным требуется тщательный контроль при искусственной вентиляции. Больных следует предупредить о том, чтобы в ходе лечения они избегали солнечного света (и любого ультрафиолетового облучения) или применяли защитные меры.

Применение в педиатрии

Эффективность и переносимость амиодарона у детей не подвергалась оценке в контролируемых клинических испытаниях.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и движущимся оборудованием

Следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенного внимания.

Передозировка

Симптомы - синусовая брадикардия, приступы желудочковой тахикардии, пируэтной тахикардии, и нарушения функции печени.

Лечение - симптоматическое. Учитывая фармакокинетический профиль препарата, рекомендуется в течение достаточно длительного времени контролировать состояние больного, в особенности его сердечную деятельность. Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются в ходе диализа.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки делимые 200 мг в блистере по 10 таблеток, 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше +30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ХИНОИН Завод Фармацевтических и Химических Продуктов ЗАО, Венгрия для Санофи-Авентис, Франция

Levai u. 5, 2112 Veresegyhaz, Hungary

Рекомендации по лечению диабетической нейропатии, сопровождающейся болевым синдромом

Данные Американской академии неврологии, Американской ассоциации нейромышечной и электродиагностической медицины, а также Американской академии физиотерапии и реабилитации

Цель

Разработать научно обоснованные и клинически значимые рекомендации по лечению диабетической нейропатии, сопровождающейся болевым синдромом (ДНБС).

Методы

Мы провели систематический обзор данных литературы начиная с 1960 года и заканчивая августом 2008 года и разделили исследования согласно схеме классификации доказательных данных Американской академии неврологии (ААН), используемых при написании статей терапевтической направленности; значение рекомендаций зависит от убедительности доказательных данных. Основной вопрос, фигурирующий в рекомендациях: «Насколько эффективной является терапия (лекарственная: применение антиконвульсантов, антидепрессантов, опиоидов и пр.; нелекарственная: применение электрической стимуляции, воздействия магнитного поля, низкоинтенсивной лазерной терапии, массажа Рейки и пр.) у пациентов с ДНБС в снижении болевого синдрома, улучшении физической активности и качества жизни (КЖ)?».

Результаты и рекомендации

Прегабалин принято считать эффективным; применение прегабалина рекомендуется для снижения интенсивности болевого синдрома, сопровождающего диабетическую нейропатию (уровень доказательности А). Венлафаксин, дулоксетин, amitриптилин, габапентин, вальпроат, опиоиды (морфина сульфат, трамадол, оксикодон контролируемого высвобождения) и капсаицин, вероятно, эффективны, рекомендовано рассматривать возможность их применения в лечении ДНБС (уровень доказательности В). Относительно других методов лечения доказательные данные недостаточно убедительны либо отсутствуют вообще.

Несмотря на наличие эффективных методов лечения ДНБС, применение и эффективность многих из них ограничены побочными явлениями, и даже в ходе незначительного количества исследований было получено достаточно информации относительно влияния лечения на физическую активность и КЖ.

Диабетическая сенсомоторная полинейропатия представляет собой диффузное симметричное поражение периферических нервов, проявление которой зависит от объема пораженного участка. Диабетическая нейропатия существенно снижает качество жизни, увеличивает процент смертности, а также является дорогостоящей в плане лечения [1, 2]. Диабетическая нейропатия, сопровождаемая болевым синдромом, поражает 16% пациентов с сахарным диабетом, достаточно часто (в 12,5% случаев) остается недиагностированной и еще более часто (в 39% случаев) – нелеченной [3]. ДНБС является актуальной проблемой как для самих пациентов, так и для опекунов и врачей. В силу того что сегодня доступно достаточно большое количество методов лечения ДНБС, рациональный выбор того или иного метода требует понимания существующей доказательной базы.

Настоящие рекомендации определяют эффективность лекарственных и нелекарственных методов лечения, применяемых для снижения интенсивности болевого синдрома и улучшения физической активности, а также КЖ у пациентов с ДНБС. Среди лекарственных препаратов представлены антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоиды, антиаритмические средства, каннабиноиды, ингибиторы альдозоредуктазы, бета-ингибиторы протеинкиназы С, антиоксиданты (α-липоевая кислота), активаторы транскетолазы (тиамины и аллитиамины), лекарственные средства для местного применения (анальгетические и анестетические пластыри, капсаициновый крем, клонидин)

и другие. В арсенал нелекарственных методов лечения ДНБС входят инфракрасная терапия, физические упражнения, акупунктура, наружная стимуляция (чрескожная электрическая стимуляция нервов), стимуляция спинного мозга, терапия биологической обратной связью и поведенческая терапия, процедуры хирургической декомпрессии, субдуральное введение баклофена (в полость позвоночного канала).

Описание аналитического процесса

В январе 2007 года Американской академией неврологии, Американской ассоциацией нейромышечной и электродиагностической медицины и Американской академией физиотерапии и реабилитации была организована экспертная группа из представителей Соединенных Штатов Америки и Канады с целью обсуждения накопленной доказательной базы, имеющей отношение к ведению пациентов с ДНБС. В августе 2008 года был проведен информационный поиск на ресурсах MEDLINE и EMBASE с применением термина «идиопатические нейропатии», а также синонимов и ключевых слов, касающихся соответствующих терапевтических процедур, на всех языках (полный список поисковых терминов см. на web-сайте Neurology® www.neurology.org). В ходе поиска было найдено 2234 ссылки, заглавия и тезисы которых просматривались минимум двумя авторами ввиду возможной актуальности каждой из ссылок; в результате просмотра было отобрано 463 статьи. Каждая из 463 статей была проанализирована в полном объеме; из них 79 статей были оценены как содержащие актуальную информацию. Каждая из статей была классифицирована согласно критерию классификации терапевтических статей ААН, а рекомендации сопоставлены с убедительностью доказательных данных и эффективностью терапевтической тактики. Расхождения во мнениях относительно классификации оценивались независимым экспертом.

Во внимание принимались статьи, содержащие информацию относительно лечения ДНБС, четкое описание тактик лечения, четкую информацию о темпах проведения исследований и их результатах. Также в статьях уделялось внимание информации о побочных явлениях, улучшениях показателей физической активности и КЖ в ходе исследований. Описание клинических случаев и обзоры других статей не рассматривались.

Ожидалось, что в исследованиях использованы различные подходы к оценке снижения интенсивности болевого синдрома. В порядке преимущества перечислены параметры оценки результатов, используемых для настоящих рекомендаций:

1. Разница в соотношении пациентов, у которых наблюдалось изменение на >30-50% от исходного уровня по шкале Likert или VAS в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, или пациентами, получавшими терапию сравнения. Шкала Likert представлена 11 делениями, диапазон которых начинается от 0 (отсут-

ствие болевого синдрома) и заканчивается 10 (максимальный болевой синдром); на данной шкале пациент самостоятельно отмечает уровень болевого синдрома [4-6].

2. Процентное изменение от исходного уровня по шкале Likert или VAS в сравнении с терапией плацебо или терапией сравнения [6].

3. Любой другой метод количественной оценки снижения интенсивности болевого синдрома, используемый исследователями.

Для исследований, результаты которых демонстрировали разное количество пациентов, у которых интенсивность болевого синдрома снижалась больше чем на 30-50%, мы рассматривали разность рисков >20% как значительный эффект (NNT/КНЛ <5), разность рисков >10-20% (NNT/КНЛ от 5 до 10) – умеренный эффект, а разность рисков ≤10% (NNT/КНЛ > 10) – незначительный эффект, где разность рисков равна разнице снижения интенсивности болевого синдрома в группе, получающей активное лечение, и снижения интенсивности болевого синдрома в контрольной группе. В исследованиях, в которых оценивалось среднее снижение интенсивности болевого синдрома от исходного уровня на шкалах Likert или VAS в сравнении с группами, получавшими лечение плацебо или терапию сравнения, разница в снижении >30% нами рассматривалась как значительный эффект, от 15 до 30% – умеренный эффект, а ≤15% – незначительный эффект. В случае применения любых других методик количественного измерения снижения интенсивности болевого синдрома снижение >30% мы рассматривали как значительный эффект, от 15 до 30% – умеренный эффект, а ≤15% – незначительный эффект.

Экспертной группой было признано, что в более старых исследованиях, как правило, оценка КЖ и функциональной активности проводилась в недостаточном объеме в сравнении с более новыми исследованиями. Кроме того, понимая неприемлемость стандартизованных методик оценки КЖ для пациентов с ДНБС, а также стандартизованных методик оценки функциональной активности, группой экспертов применялись разнообразные методики оценки КЖ, например Краткий опросник оценки общего состояния здоровья – форма 36 (SF-36® Health Survey) или некоторые его разделы, а также для оценки функциональной активности (например, нарушение сна).

В статье обсуждаются исследования с наиболее убедительными доказательными данными относительно каждого из методов лечения.

Анализ доказательных данных

Какова эффективность фармакологических средств в снижении интенсивности болевого синдрома, улучшении функциональной активности и КЖ у пациентов с ДНБС?

Антиконвульсанты. Мы проанализировали 20 статей, ранжированных выше IV класса и касающихся исследования терапии антиконвульсантами. У боль-

шинства РКИ, ранжированных к II вместо класса I, темпы проведения составляли менее 80% либо не определялись вообще.

В четырех исследованиях (три исследования класса I и одно исследование класса II) оценивалась эффективность прегабалина [7-10]. Согласно результатам этих исследований, прегабалин снижал интенсивность болевого синдрома, однако эффективность в сравнении с плацебо оказалась незначительной, поскольку интенсивность болевого синдрома снижалась на 11-13% по 11-балльной шкале Likert среди исследований класса I. Значительный дозозависимый эффект (снижение интенсивности болевого синдрома на 24-50% по шкале оценки болевого синдрома Likert в сравнении с плацебо) был зарегистрирован в исследованиях класса II [10]. NNT/КНЛ при суточной дозе 600 мг для снижения интенсивности болевого синдрома на 50% составил 4 [10]. Относительно оценки КЖ, социальной активности, психического здоровья, болевого синдрома, жизненной активности, то все показатели улучшались, как и качество сна; для всех показателей $p < 0,05$.

В двух исследованиях (одно исследование класса I и одно исследование класса II) оценивалась эффективность габапентина [11, 12]. Согласно результатам исследования I класса [11], эффект габапентина на конечный результат снижения интенсивности болевого синдрома оказался незначительным (снижение на 11% по 11-балльной шкале Likert) в сравнении с изменениями у пациентов, получавших терапию плацебо, тогда как в исследовании габапентина класса II эффект препарата выявлен не был [12]. В исследовании, в котором КЖ было единственным оцениваемым параметром, габапентин не оказал эффекта на показатели КЖ, однако был выявлен эффект габапентина в виде улучшения показателей психического здоровья и жизненной активности [11].

В двух исследованиях класса I оценивалась эффективность ламотригина [13, 14]. Разницы во влиянии на основные показатели между ламотригином и плацебо выявлено не было.

В двух исследованиях (оба исследования класса II) оценивалась эффективность натрия вальпроата [15, 16]. Согласно результатам каждого из исследований по шкале SF-MPQ, достигалось снижение интенсивности болевого синдрома на 27-30% (умеренный эффект) в сравнении с терапией плацебо; показатель КЖ не оценивался. Каждое из исследований проводилось одним и тем же главным исследователем, в одном и том же исследовательском центре, однако в разных популяциях пациентов и с небольшим количеством пациентов в группах; в каждом исследовании было зарегистрировано недостаточное количество каких-либо изменений у пациентов из групп плацебо, а также побочных явлений, характерных для лечения натрия вальпроатом. Скрытие порядка отнесения участников испытания к той или иной группе описано не было.

В одном исследовании класса II оценивалась эффективность топирамата [17]. Согласно результатам

исследования, был зарегистрирован незначительный эффект в сравнении с плацебо, конечное снижение болевого синдрома на 7% по шкале VAS, а показатель NNT/КНЛ для снижения болевого синдрома $> 30\%$ составил 6,6.

В трех исследованиях класса II оценивалась эффективность окскарбазепина [18-20]. В двух исследованиях эффекта выявлено не было; в одном исследовании был выявлен умеренный эффект – более чем у 17% пациентов, принимавших окскарбазепин, наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома $> 50\%$ в сравнении с плацебо, показатель NNT/КНЛ составил 6,023 [19]. Темпы проведения исследования, в котором наблюдался положительный ответ на лечение, были несколько быстрее (73% [19] в сравнении с 67% [20]). Улучшения по показателям SF-QOL достигнуто не было.

В трех исследованиях класса III оценивалась эффективность лакозамида [21-23]. Во всех трех исследованиях наблюдалось незначительное снижение интенсивности болевого синдрома при дозе лакозамида 400 мг/день (3,6 и 6% в сравнении с плацебо); однако в двух исследованиях значительной разницы в сравнении с плацебо при дозе лакозамида 600 мг/день не отмечалось [22, 23]. В одном исследовании наблюдалось положительное влияние препарата на показатели КЖ – общей активности и качества сна [21].

Выводы. Исходя из убедительных доказательных данных исследований класса I, прегабалин расценивается как эффективный для снижения интенсивности болевого синдрома при ДНБС. Также прегабалин улучшает КЖ и качество сна, хотя относительно данных показателей эффект незначителен. Анализируя данные одного исследования класса I, возможно полагать, что применение габапентина является эффективным в снижении интенсивности болевого синдрома при ДНБС. Исходя из данных двух исследований класса II, можно предположить, что применение натрия вальпроата является эффективным в лечении ДНБС. Ламотригин, вероятнее всего, неэффективен в лечении ДНБС. Анализируя данные исследований класса II, окскарбазепин, вероятнее всего, неэффективен в лечении ДНБС. Относительно эффективности лечения ДНБС с помощью топирамата имеются противоречащие данные, основанные на результатах исследований класса III. Беря во внимание доказательные данные исследований класса III, можно утверждать, что лакозамид, вероятнее всего, неэффективен в лечении ДНБС. Уровень снижения интенсивности болевого синдрома, обусловленный приемом антиконвульсантов, не сопровождается улучшением функциональной активности.

Рекомендации

1. Прегабалин рекомендован в случае наличия клинических показаний для лечения ДНБС (уровень доказательности А).
2. Для лечения ДНБС следует рассматривать возможность применения габапентина и натрия вальпроата (уровень доказательности В).

3. Данных относительно рекомендаций применения топирамата для лечения ДНБС недостаточно (уровень доказательности U).

4. Применение окскарбазепина, ламотригина и лозамида, вероятнее всего, не следует рассматривать для лечения ДНБС (уровень доказательности B).

Клинические ситуации. Применения натрия вальпроата, хотя он и может быть эффективным в лечении ДНБС, следует избегать у женщин, страдающих сахарным диабетом и планирующих беременность, поскольку препарат обладает тератогенным эффектом. Кроме того, натрия вальпроат не следует рассматривать в качестве препарата выбора для лечения ДНБС вследствие возможных побочных эффектов в виде увеличения массы тела и нарушения контроля уровня гликемии.

Антидепрессанты. Мы проанализировали 14 статей, ранжированных выше IV класса и касающихся исследования терапии антидепрессантами. 17 статей были исключены из анализа. У большинства РКИ, ранжированных к классу II вместо I, темпы проведения составляли менее 80%.

В двух исследованиях (одно исследование класса I и одно исследование класса II) оценивалась эффективность венлафаксина [24-25]. Согласно данным исследования класса I, эффект венлафаксина был расценен как умеренный при уровне снижения интенсивности болевого синдрома на 23% больше в сравнении с таковым у пациентов, получавших терапию плацебо, оцениваемых по шкале VAS-PI (0-100); показатель NNT/KNЛ составил 5 [24]. В ходе исследования класса II эффект лечения венлафаксином в комбинации с габапентином у пациентов с ДНБС был расценен как умеренный относительно снижения интенсивности болевого синдрома по 11-балльной шкале Likert; уровень снижения болевого синдрома, обусловленный приемом комбинации венлафаксина и габапентина, оказался на 18% больше, чем таковой у пациентов, принимавших комбинацию плацебо и габапентин [25]. Было зарегистрировано улучшение показателей КЖ (уровень болевого синдрома, психического здоровья и жизненной активности) по шкале SF-36.

В трех исследованиях (одно исследование класса I и два исследования класса II) оценивалась эффективность дулоксетина у пациентов с ДНБС [26, 28]. Согласно результатам исследования класса I, эффект дулоксетина в снижении интенсивности болевого синдрома был расценен как незначительный в сравнении с плацебо (уровень болевого синдрома снизился на 8% по 11-балльной шкале Likert) [26]; показатель КЖ не оценивался. В ходе двух исследований класса II было зарегистрировано, что дулоксетин снижает интенсивность болевого синдрома на 13% больше в сравнении с плацебо (по VAS) [27, 28]; однако в одном исследовании при анализе ответа на лечение был определен умеренный эффект дулоксетина, причем пациентов с ответом на лечение дулоксетином в дозе 120 мг/день оказалось

на 26% больше (52%), чем пациентов, ответивших на лечение плацебо (26%); пациентами, ответившими на лечение, считают пациентов, у которых наблюдается снижение интенсивности болевого синдрома на 50% по 24-часовой усредненной шкале оценки болевого синдрома [27]. Интенсивность проведения обоих исследований составила около 75% [27, 28]. Применение дулоксетина привело к улучшению общей активности пациентов, а также улучшению показателей SF-36 и EQ-5D™ [27, 28].

В трех исследованиях (одно исследование класса I и два исследования класса II) оценивалась эффективность амитриптилина [29-31]. В ходе исследования класса I был зарегистрирован значительный эффект применения амитриптилина, при котором количество пациентов, ответивших на лечение, составило на 43% больше в сравнении с количеством пациентов, получавших терапию плацебо (статус пациента, ответившего на лечение, подразумевает снижение интенсивности болевого синдрома минимум на 20% от исходного уровня). Третья группа пациентов в этом исследовании получала лечение мапротилином; в данной группе количество пациентов, ответивших на лечение, было на 18% больше в сравнении с пациентами, получавшими терапию плацебо [29]. В двух других исследованиях класса II эффект амитриптилина был расценен как значительный: уровень снижения интенсивности болевого синдрома, обусловленный приемом амитриптилина, был на 63 и 58% больше в сравнении с таковым у пациентов, получавших плацебо (по идентифицирующему устному опроснику, состоящему из 13 пунктов, конвертируемому в числовую 5-значную шкалу) [30, 31]. В одном из исследований применялось активное плацебо [30].

В двух исследованиях класса III изучалось действие других трициклических антидепрессантов (имипрамина и нортриптилина) [32, 33]. В одном из исследований было продемонстрировано, что количество пациентов, получавших имипрамин и у которых был отмечен положительный эффект, было на 47% больше в сравнении с пациентами из группы плацебо (по шкале общей оценки пациента), однако по 6-балльной шкале симптомов разницы выявлено не было [32]. В другом исследовании класса III был продемонстрирован значительный эффект применения комбинации нортриптилина с флуфеназином в сравнении с терапией плацебо. Количество пациентов, получавших комбинированную терапию и у которых уровень снижения интенсивности болевого синдрома по шкале VAS составил 50% и более, оказалось на 63% больше в сравнении с группой плацебо [33]. В одном исследовании класса III сравнивался эффект дезипрамина, амитриптилина, флуоксетина и плацебо: эффект амитриптилина и дезипрамина был расценен как незначительный (что нельзя сказать о флуоксетине) – уровень снижения интенсивности болевого синдрома составил 6% по устной шкале, состоящей из 13 пунктов, конвертируемой в 5-значную шкалу.

Выводы. Исходя из данных трех исследований класса I и пяти исследований класса II, антидепрессанты амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин, вероятно эффективны в снижении интенсивности болевого синдрома при ДНБС. Применение венлафаксина и дулоксетина также улучшает КЖ. Прием венлафаксина в комбинации с габапентином оказывает больший эффект в снижении интенсивности болевого синдрома в сравнении с плацебо. Доказательной базы относительно эффективности применения дезипрамина, имипрамина, флуоксетина или комбинации нортриптилина с флуфеназином для лечения ДНБС недостаточно.

Рекомендации

1. Для лечения ДНБС следует рассматривать возможность применения амитриптилина, венлафаксина и дулоксетина (уровень доказательности В). Данных, указывающих на преимущество одного препарата над другим, недостаточно.

2. Для получения лучшего ответа на лечение к габапентину может быть добавлен венлафаксин (уровень доказательности С).

3. Данных относительно эффективности/неэффективности применения для лечения ДНБС дезипрамина, имипрамина, флуоксетина или комбинации нортриптилина с флуфеназином недостаточно (уровень доказательности U).

Опиоиды. Мы проанализировали 9 статей, ранжированных выше IV класса и касающихся исследования терапии опиоидами. У большинства РКИ, ранжированных к классу II вместо класса I, темпы проведения составляли менее 80%.

В одном исследовании класса I было продемонстрировано, что декстрометорфан умеренно снижает интенсивность болевого синдрома у пациентов с ДНБС – на 16% больше в сравнении с плацебо по 20-балльной шкале Gracely Vox и улучшает показатели SF-36 [35]. В одном исследовании класса II было отмечено, что декстрометорфан в комбинации с бензтропином снижает интенсивность болевого синдрома на 24% больше в сравнении с плацебо по 6-балльной шкале (умеренный эффект) [36].

В исследовании класса II был зарегистрирован незначительный эффект морфина сульфата и снижение интенсивности болевого синдрома от исходного уровня на 15% по SF-MPQ, улучшение по SF-36, а также результатов по шкале оценки депрессий Бека [37].

В двух исследованиях класса II был выявлен умеренный эффект трамадола на интенсивность болевого синдрома у пациентов с ДНБС (на 16 и 20% больше в сравнении с эффектом плацебо по шкале Likert) [38, 39], а также улучшение функциональной активности пациентов, обусловленное приемом трамадола [38].

В трех исследованиях класса II было отмечено, что оксикодон контролируемого высвобождения и ультрацет (комбинация трамадола с ацетаминофеном) снижают интенсивность болевого синдрома у пациентов с ДНБС [40]. Эффект оксикодона был расценен как не-

значительный: уровень снижения интенсивности болевого синдрома был на 9% больше в сравнении с плацебо по шкале оценки боли. Применение оксикодона улучшало качество сна на 7% больше в сравнении с терапией плацебо, однако не влияло на показатели SF-36 [40]. Ультрацет снижал интенсивность болевого синдрома на 13% по шкале VAS (незначительный эффект), а также улучшал показатели SF-36 на 10%. Эффект оксикодона контролируемого высвобождения на интенсивность болевого синдрома был расценен как умеренный (снижение интенсивности болевого синдрома на 27% больше в сравнении с плацебо по шкале VAS); применение оксикодона улучшало функциональную активность пациента на 10%, а также улучшало показатели по большинству пунктов SF-36.

Выводы. Исходя из данных одного исследования класса I, декстрометорфан, вероятно, эффективен в снижении интенсивности болевого синдрома при ДНБС и улучшает КЖ. Анализируя данные исследований класса II, возможно полагать, что применение морфина сульфата, трамадола и оксикодона контролируемого высвобождения является эффективным в снижении интенсивности болевого синдрома при ДНБС. Декстрометорфан, трамадол и оксикодон контролируемого высвобождения оказывают умеренный эффект, снижая интенсивность болевого синдрома на 27% в сравнении с плацебо.

Рекомендации

Для лечения ДНБС следует рассматривать возможность применения морфина сульфата, трамадола и оксикодона (уровень доказательности В). Доказательных данных, указывающих на преимущество одного препарата над другим, недостаточно.

Клинические ситуации. За последнее десятилетие с большим доверием в лечении хронического болевого синдрома доброкачественной природы стали применяться опиоиды, в частности, благодаря данным статей, проанализированных в настоящих рекомендациях. Однако применение как трамадола, так и декстрометорфана связано с серьезными нежелательными явлениями (например, седативный эффект у 18% пациентов, принимающих трамадол, и у 58%, принимающих декстрометорфан, тошнота у 23% и запоры у 21% пациентов, принимающих трамадол). Прием опиоидов может сопровождаться развитием новых болевых синдромов, например рецидивирующей головной боли. Длительное применение опиоидов ведет к росту толерантности и нередко необходимости повышения дозы препарата.

Другие фармакологические средства. Мы проанализировали 18 статей, ранжированных выше IV класса и касающихся исследования терапии другими фармакологическими средствами. 13 других статей были исключены из анализа. У большинства РКИ, ранжированных к классу II вместо класса I, темпы проведения составляли менее 80%, а в исследованиях, ранжированных к классу III, часто не хватало предварительно определенных точек.

Результаты одного исследования класса I, в котором исследовался 0,075% капсаицин (в виде мази), продемонстрировали значительный эффект препарата, который сопровождался снижением интенсивности болевого синдрома на 40% больше в сравнении с плацебо в виде мази по шкале VAS. Результаты исследования класса II продемонстрировали незначительный эффект 0,075% мази капсаицина у пациентов с ДНБС, который сопровождался снижением интенсивности болевого синдрома лишь на 13% больше в сравнении с плацебо в виде мази по шкале VAS.

Результаты одного исследования класса I, в котором исследовался изосорбида динитрат в виде спрея, продемонстрировали умеренный эффект препарата, который сопровождался снижением интенсивности болевого синдрома на 18 % больше в сравнении с плацебо по шкале VAS.

В исследовании класса I эффекта от клонидина и пентоксифиллина у пациентов с ДНБС в сравнении с плацебо выявлено не было.

В одном исследовании класса I, в котором исследовалось действие мексилетина у пациентов с ДНБС, эффекта препарата выявлено не было. Однако в двух исследованиях класса II было зарегистрировано снижение интенсивности болевого синдрома, обусловленного приемом мексилетина: в одном исследовании эффект был расценен как значительный (уровень снижения интенсивности болевого синдрома на 37% больше в сравнении с плацебо), во втором – как незначительный (разница в снижении интенсивности болевого синдрома в сравнении с плацебо составила 5%). В первом исследовании класса II (в отличие от второго) было зарегистрировано улучшение качества сна.

В исследовании сорбинила (класс I) эффекта препарата по снижению интенсивности болевого синдрома выявлено не было.

В одном исследовании класса I и двух исследованиях класса II был продемонстрирован эффект применения у пациентов с ДНБС α-липоевой кислоты в снижении интенсивности болевого синдрома, однако болевой синдром не являлся предварительно определенной конечной точкой в этих исследованиях. Эффект препарата был расценен как умеренный (уровень снижения интенсивности болевого синдрома на 20-24% больше в сравнении с плацебо).

В двух исследованиях класса III был продемонстрирован эффект лидокаина для внутривенного введения в снижении интенсивности болевого синдрома в сравнении с инфузионной терапией плацебо. В одном исследовании наблюдалось временное снижение интенсивности болевого синдрома на 75% по 5-балльной шкале симптомов в сравнении с 50% снижением, обусловленным инфузионной терапией плацебо. В другом исследовании было зарегистрировано улучшение по опроснику оценки боли McGill, которое сопровождалось 9% снижением интенсивности болевого синдрома, обусловленного применением лигнокаина, а разница с плацебо была расценена как значительная

вследствие ухудшения показателей в группе плацебо. Показатели исходного уровня представлены не были.

В двух исследованиях класса III по применению пластырей лидодерм эффект препарата был от умеренного до значительного (снижение интенсивности болевого синдрома на 20-30% от исходного уровня, причем более чем у 70% пациентов уровень снижения интенсивности болевого синдрома составил более 30%).

Выводы. Исходя из данных исследований класса I и класса II, капсаицин в форме мази, вероятно, эффективен в снижении интенсивности болевого синдрома при ДНБС. Анализируя результаты исследований класса III, утверждать, что применение лидокаина для внутривенного введения является эффективным в снижении интенсивности болевого синдрома при ДНБС, доказательных данных недостаточно. Исходя из данных исследований класса III, лидодерм в виде пластыря, вероятно, эффективен в снижении интенсивности болевого синдрома при ДНБС. Согласно данным исследований класса I, клонидин и пентоксифиллин, вероятно, неэффективны в лечении ДНБС. Доказательные данные относительно эффективности применения мексилетина являются противоречивыми, однако, согласно результатам единственного исследования класса I, мексилетин, вероятно, неэффективен в лечении ДНБС. Данных утверждать, что применение витаминов и α-липоевой кислоты в лечении ДНБС эффективно, недостаточно. Исходя из данных исследований класса I, изосорбида динитрат в виде спрея, вероятно, эффективен в лечении ДНБС.

Рекомендации

1. Для лечения ДНБС следует рассматривать возможность применения изосорбида динитрата в виде спрея (уровень доказательности В).
2. Применение клонидина, пентоксифиллина и мексилетина, вероятнее всего, не следует рассматривать для лечения ДНБС (уровень доказательности В).
3. Для лечения ДНБС следует рассматривать возможность применения пластыря лидодерм (уровень доказательности С).
4. Данных относительно эффективности/неэффективности применения для лечения ДНБС витаминов и α-липоевой кислоты недостаточно (уровень доказательности U).

Клинические ситуации. Несмотря на то что в ходе исследований была установлена эффективность капсаицина в снижении интенсивности болевого синдрома при ДНБС, многие пациенты плохо переносят побочные явления, вызванные данным препаратом: в основном их беспокоит острая боль при контакте участка кожи, на который была нанесена мазь, с теплой/горячей водой, а также в жаркую погоду.

Какова эффективность нелекарственных методов терапии в снижении интенсивности болевого синдрома, улучшении функциональной активности и КЖ у пациентов с ДНБС?

Мы проанализировали 11 статей, ранжированных выше IV класса и касающихся исследования нелекар-

ственных методов терапии ДНБС. Данные, уровень доказательности которых оказался достаточным для обсуждения в настоящих рекомендациях, содержались в статьях об электрической стимуляции, терапии Рейки, низкоинтенсивной лазерной терапии, а также терапии магнитными стельками. Процедуры хирургической декомпрессии рассмотрены в предыдущих методических рекомендациях, разработанных ААН, поэтому не рассматриваются в настоящих рекомендациях.

Электрическая стимуляция. Согласно данным одного исследования класса I, применение чрескожной электрической стимуляции нервов сопровождалось значительным снижением интенсивности болевого синдрома у пациентов с ДНБС (42% по шкале VAS) в сравнении с уровнем снижения интенсивности болевого синдрома, обусловленного ложной плацебо-стимуляцией, а также улучшением качества сна. В одном исследовании класса II эффекта от электрической стимуляции выявлено не было, а в одном исследовании класса II (перекрестное исследование) был зарегистрирован незначительный эффект применения частотно-модулированной электромагнитной стимуляции нервов в виде незначительного снижения интенсивности болевого синдрома (11% по шкале VAS), однако улучшения в группе плацебо не наблюдалось.

В одном исследовании класса III было продемонстрировано, что добавление электротерапии к приему amitriptilina является более эффективным в сравнении с монотерапией amitriptilinem.

Воздействие магнитным полем. В одном исследовании класса I исследовалось лечение электромагнитным импульсным полем в сравнении с ложной плацебо-стимуляцией (с применением специального прибора). Эффекта в лечении ДНБС электромагнитным импульсным полем выявлено не было.

В ходе исследования класса II по изучению терапии магнитными стельками у пациентов с ДНБС был выявлен незначительный эффект (снижение по шкале VAS на 14%) в течение 4 месяцев в сравнении с немагнитными плацебо-стельками, однако конечные точки острой боли предварительно определены не были.

Другие методы лечения. В ходе одного исследования класса I по применению низкоинтенсивной лазерной терапии в сравнении с ложной плацебо-стимуляцией эффекта по снижению интенсивности болевого синдрома у пациентов с ДНБС выявлено не было.

Терапия Рейки подразумевает под собой передачу энергии от врача к пациенту, что дает возможность телу пациента излечиваться самостоятельно благодаря процессу уравнивания энергии. В исследовании класса I эффекта от терапии Рейки у пациентов с ДНБС выявлено не было.

Относительно других методов лечения, таких как физические упражнения и акупунктура, доказательных данных их эффективности в лечении ДНБС нет.

Выводы. Исходя из данных исследования класса I, электрическая стимуляция, вероятно, эффективна в снижении интенсивности болевого синдрома при ДНБС и улучшает КЖ. Анализируя данные исследований класса I (одно исследование терапии магнитным полем, одно исследование низкоинтенсивной лазерной терапии и одно исследование терапии Рейки), перечисленные методы, вероятнее всего, неэффективны в лечении ДНБС. Данных относительно эффективности/неэффективности применения для лечения ДНБС комбинации amitriptilina и электротерапии недостаточно.

Рекомендации

1. Для лечения ДНБС следует рассматривать возможность применения чрескожной электрической стимуляции нервов (уровень доказательности В).
2. Применение терапии электромагнитным полем, низкоинтенсивной лазерной терапии, а также терапии Рейки, вероятнее всего, не следует рассматривать для лечения ДНБС (уровень доказательности В).
3. Данных относительно эффективности/неэффективности применения для лечения ДНБС комбинации amitriptilina и электротерапии недостаточно (уровень доказательности U).

Сравнительные исследования. Исследования, в которых принимали участие две группы активного лечения без группы плацебо, были проанализированы отдельно и ранжированы согласно критериям активного контроля эквивалентности. Мы проанализировали 6 сравнительных исследований фармакологических препаратов, однако доказательных данных оказалось недостаточно, чтобы определить преимущество того или иного препарата над другим с последующей рекомендацией его к применению. В исследованиях сравнивались габапентин и amitriptilin [2], венлафаксин и карбамазепин, комбинация нортриптилина с флуфеназином и карбамазепин, капсаицин и amitriptilin, комбинация бенфотиамина с цианокобаламином и обычный режим терапии витамином В. Ни в одном из исследований не удалось определить ни пороговую величину эквивалентности, ни отсутствие превосходства активного компаратора над исследуемым препаратом.

Итоговое заключение по клиническим ситуациям касательно всех доказательных данных

Необходимо отметить, что в данных исследованиях эффект плацебо в снижении интенсивности болевого синдрома варьировал от 0 до 50%.

Под адьювантными болеутоляющими средствами следует понимать фармакологические препараты, изначально разрабатывавшиеся с целью применения у пациентов с определенной патологией (в данном случае с любой патологией за исключением ДНБС; например, антиконвульсанты и антидепрессанты), однако была выявлена их эффективность в снижении интенсивности болевого синдрома у пациентов с ДНБС. Приме-

Таблица. Итоговое заключение по рекомендациям

	Рекомендуемый препарат, доза	Не рекомендуется
Уровень А	Прегабалин, 300-600 мг/день	
Уровень В	Габапентин, 900-3600 мг/день Натрия вальпроат 500-1200 мг/день Венлафаксин 75-225 мг/день Дулоксетин 60-120 мг/день Амитриптилин 25-100 мг/день Декстрометорфан 400 мг/день Морфина сульфат, титровать до 120 мг/день Трамадол 210 мг/день Оксикодон, средняя доза - 37 мг/день Максимальная доза – 120 мг/день Капсаицин 0,075%, 4 р/день Изосорбида динитрат, спрей Электрическая стимуляция, чрескожная стимуляция нервов 3-4 недели	Окскарбазепин Ламотригин Лакозамид Клонидин Пентоксифиллин Мексилетин Терапия магнитным полем Низкоинтенсивная лазерная терапия Терапия Рейки

нение этих препаратов является обычной практикой лечения ДНБС. Группа экспертов рассматривает ДНБС как хроническую патологию; данных относительно эффективности длительного применения той или иной методики лечения нет, поскольку продолжительность большинства исследований не превышает 2-20 недель. Также важно отметить, что количество доказательных данных весьма ограничено, уровень эффективности лечения может быть минимальным, побочные явления непереносимы, роль лечения в улучшении физической активности ограничена, а стоимость высока, в частности для новых фармакологических препаратов.

Итоговое заключение по рекомендациям доказательных уровней А и В лечения ДНБС представлено в табл.

Рекомендации для будущих исследований

1. Необходимо разработать единый механизм ранжирования шкал оценки интенсивности болевого синдрома, который можно будет применять во всех исследованиях.

2. Клинические исследования, в ходе которых изучается эффективность новых методов лечения ДНБС, должны охватывать большее количество оцениваемых параметров, в частности КЖ и физическую активность; параметры измерения необходимо стандартизировать.

3. Различные фармакологические препараты и их комбинации должны сравниваться в прямых сравнительных исследованиях.

4. Учитывая, что ДНБС является хронической патологией, продолжительность исследований должна быть увеличена.

Перечень сокращений: ААН – Американская академия неврологии; NNT (number needed to treat)/КНЛ – количество больных, нуждающихся в лечении/число больных, которое необходимо пролечить для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода; ДНБС – диабетическая нейропатия, сопровождающаяся болевым синдромом; КЖ – качество жизни; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; SF-MPQ (Short Form – McGill Pain Questionnaire) – краткий опросник оценки боли McGill; SF-QOL (Short Form – Quality of Life) – краткий опросник качества жизни; VAS (visual analog pain scale) – визуальная аналоговая шкала болевого синдрома.

5. Для определения эффективности лечения следует разработать стандартизированную оценку побочных явлений.

6. Следует проводить изучение экономической эффективности разных методов лечения.

7. Поскольку механизм действия электрической стимуляции неизвестен, необходимы исследования для лучшего понимания данного метода лечения, режимов его применения и прочих аспектов, касающихся электрической стимуляции.

Ответственность за использование информации

Настоящие рекомендации являются научно-образовательным проектом ААН. Рекомендации основаны на анализе современной научной клинической информации. В цель рекомендаций не входит освещение всех возможных рациональных методов лечения неврологической патологии, а также всех разрешенных критериев выбора определенных методов лечения; в цель рекомендаций также не входит исключение любых рациональных методов лечения. ААН считает, что прерогативой в лечении является индивидуальный подход к пациенту с учетом всех возможных факторов, касающихся пациента и его заболевания. Информация в разделе клинических случаев представлена с целью сопоставления основанных на доказательных данных рекомендаций с реальностью в современной практической медицине. В настоящих рекомендациях не представлены какие-либо конкретные практические советы. ■

Впервые опубликовано: *Neurology*, 2011; 76: 1758-1765

Источник: газета «Новости медицины и фармации» *Неврология* (420) 2012

Опыт применения внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте



Хасанова Д.Р.^{1,2}, Демин Т.В.²

¹ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

²Межрегиональный клинико-диагностический центр Казани

Тромболитическая терапия – наиболее эффективный метод лечения ишемического инсульта (ИИ) в течение нескольких часов (преимущественно 3–6 ч, в период «терапевтического окна») с момента его развития [1–3]. Тромболитическая терапия направлена на восстановление кровотока в зоне его критического снижения – ишемической полутени (пенумбры), в которой сохраняется жизнеспособность нейронов в течение нескольких часов (период «терапевтического окна») после окклюзии артерии. Восстановление кровотока при успешном тромболизисе предотвращает дальнейшую гибель нейронов в области ишемической полутени и, соответственно, уменьшает степень конечного неврологического дефицита.

Тромболитическая терапия в США, Западной Европе, Австралии, Японии вошла в рутинную практику стандартов ведения больных ИИ [1–3]. Тромболизис может быть проведен путем введения лекарственного средства (лекарственный тромболизис) внутривенно (системный внутривенный тромболизис), внутриартериально (селективный внутриартериальный тромболизис) и с использованием различных эндоваскулярных механических устройств для экстракции или аспирации тромба.

Внутривенный тромболизис используется в клинической практике США с 1996 г. после публикации результатов исследования, в котором 624 больных ИИ в первые 3 ч заболевания получали внутривенно тканевый активатор плазминогена (альтеплазу) или плацебо [4]. Результаты этого исследования показали, что полное или значительное восстановление неврологических функций через 1 сут и

3 мес с момента инсульта наступает значительно чаще при лечении альтеплазой (31 и 50% случаев), чем при использовании плацебо (соответственно в 20 и 38% случаев). Основным осложнением при применении тромболизиса было внутримозговое кровоизлияние (с клиническими проявлениями), которое развилось в 6,4% случаев в группе тромболизиса и в 6% случаев в группе плацебо. Однако при этом летальность в группах тромболизиса и плацебо существенно не отличалась как через 3 мес (соответственно 17 и 20%), так и через 1 год после развития инсульта (24 и 28%).

В 1996 г. системный внутривенный тромболизис с использованием альтеплазы был одобрен как средство лечения ИИ Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США, в 1999 г. – регулирующими организациями в Канаде, в 2002 г. – Европейским агентством по оценке лекарствен-

ных средств. В России системный внутривенный тромболизис с использованием альтеплазы (актилизе) разрешен в 2005 г. приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Внутривенное введение других тромболитических средств не внедрено в клиническую практику [2, 3].

Ранее нами были опубликованы результаты внутривенного применения альтеплазы (актилизе) в условиях Регионального сосудистого центра Казани [5, 6]. Цель настоящей статьи – представить совокупный опыт применения внутривенного тромболизиса в течение последних 5 лет в ряде сосудистых центров Республики Татарстан.

Пациенты и методы

Системный тромболизис в сосудистых центрах Республики Татарстан был проведен 300 больным (188 мужчинам и 112 женщинам) ИИ в возрасте от 21

года до 79 лет (средний возраст $59,8 \pm 13,7$ года). Обследование больных ИИ, тромболитическую терапию проводили на основании имеющихся рекомендаций по ведению больных, которым планируется внутривенный тромболизис, с учетом показаний и противопоказаний к применению тромболитической терапии при ИИ [2, 3].

До начала тромболитической терапии неврологический дефицит колебался от 4 до 23 баллов (в среднем $12,6 \pm 5,5$ балла) по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Время от манифестации инсульта до поступления больного в стационар составило в среднем 95 мин. Время от появления первых симптомов заболевания до начала введения актилизе не превышало 3 ч (180 мин) и в среднем составило $154,9 \pm 23,3$ мин. Время от момента, когда пациент поступил в больницу, до начала внутривенного введения актилизе (время «от двери до иглы») колебалось от 25 до 60 мин.

Тромболитическую терапию проводили в течение первых 3 ч после развития ИИ. Альтеплазу (актилизе) вводили из расчета $0,9 \text{ мг/кг}$ (но не более 90 мг) 10% раствора в течение 1 мин болюсно, остальную часть – в течение последующих 60 мин капельно, согласно имеющимся рекомендациям [2, 3]. Во время тромболизиса больной наблюдался в палате интенсивной терапии с мониторингом основных жизненно важных функций. Если в период лечения у пациента возникала головная боль, значительно повышалось артериальное давление (АД), появлялась тошнота или рвота, лечение прекращали и экстренно проводили рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) головного мозга для выявления возможного внутричерепного кровоизлияния. При повышении систолического АД до 185 мм рт.ст. и более, диастолического АД до 110 мм рт.ст. и более начинали гипотензивную

терапию. После внутривенного медикаментозного тромболизиса антикоагулянты и антитромбоцитарные средства назначали не ранее чем через 24 ч.

Состояние больного оценивали по шкале инсульта NIHSS, результатам РКТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга до проведения тромболитической терапии, через 24 ч, на 7-е сутки, при возможности и через 3 мес после развития ИИ. Если после тромболитической терапии степень неврологического дефицита в течение 24 ч уменьшалась на >3 балла по шкале инсульта NIHSS, то результаты терапии расценивали как «драматическое улучшение».

Результаты и их обсуждение

В результате системного внутривенного тромболизиса «драматическое улучшение», или значимая положительная динамика (уменьшение неврологического дефицита на >3 балла по шкале инсульта NIHSS), наблюдалось у 202 (67,3%) из 300 больных. У больных этой группы неврологическая симптоматика по шкале инсульта NIHSS регрессировала в среднем на 5,3 балла к концу первых суток с момента клинической манифестации ИИ и на 6,3 балла через 5 сут после развития инсульта.

В целом летальность в группе больных, леченных тромболизисом, составила 6,7% (умерло 20 из 300 больных). В большинстве (13 из 20) наблюдений фатальный исход был связан с нарастанием ишемического процесса при безуспешной тромболитической терапии (отсутствие реканализации артерии при тромболизисе). Лишь в трети (7) летальных случаев развилась геморрагическая трансформация инфаркта.

Прогрессирование инсульта с дальнейшим нарастанием неврологического дефицита и увеличением очага ишемии без развития геморрагической трансформации отмечалось у 24 (8%) из 300 боль-

ных. Геморрагические осложнения в виде бессимптомных геморрагических трансформаций, не повлиявших на течение заболевания, выявлены у 58 (19,3%) из 300 больных, как правило, после восстановления проходимости артерии (успешной реканализации). Геморрагическая трансформация с нарастанием неврологических нарушений наблюдалась у 14 (4,6%) из 300 больных, у которых не возникала реканализация после тромболитической терапии.

При внутривенной тромболитической терапии реканализация при острой окклюзии внутренней сонной артерии зарегистрирована только в 24,0% случаев, при окклюзии проксимальных сегментов средней мозговой артерии – в 50,1%. Повторная окклюзия (реокклюзия) зафиксирована у 12,0% больных. Отек головного мозга при успешной реканализации проксимальной окклюзии развился в 9,5% случаев. Психомоторное возбуждение отмечено у 10,2% больных, леченных внутривенным тромболизисом. В 3,8% наблюдений на фоне внутривенной тромболитической терапии появился ангионевротический отек, у 1 из этих больных развился анафилактический шок.

В качестве примера успешного внутривенного системного тромболизиса при ИИ в каротидном бассейне приводим следующее клиническое наблюдение (рис. 1).

Больной К., 53 лет, доставлен в Республиканский сосудистый центр Казани через 80 мин после появления первых признаков ИИ. Неврологический статус при поступлении: больной в сознании, грубый правосторонний гемипарез (мышечная сила снижена до 1 балла), речевые нарушения по типу выраженной моторной афазии, правосторонняя гемипарезия, снижение всех видов чувствительности справа (23 балла по шкале инсульта NIHSS).

При МРТ в диффузно-взвешенном режиме (рис. 1, а) выявляется очаг ишемии, при МР-

ангиографии (рис. 1, б) левая внутренняя сонная артерия и средняя мозговая артерия не визуализируются. При цветном дуплексном сканировании (рис. 1, в) виден 90% стеноз внутренней сонной артерии.

Через 115 мин после появления первых симптомов начат внутривенный тромболизис (введение актилизе). После тромболитической терапии по данным МРТ (рис. 1, г) достигнута реканализация: восстановление кровотока подтверждено при МР-ангиографии (рис. 1, д) и транскраниальной доплерографии средней мозговой артерии до и после тромболитической терапии (рис. 1, е). Через 24 ч после развития инсульта отмечался значительный регресс неврологической симптоматики – до 9 баллов по шкале инсульта (уменьшение на 14 баллов – «драматическое улучшение»). На 5-е сутки неврологический дефицит уменьшился до 3 баллов по шкале инсульта NIHSS, остались только легкая моторная афазия и легкий правосторонний гемипарез.

Через 2 нед больному проведена каротидная эндартерэктомия из бифуркации общей сонной артерии слева.

В послеоперационном периоде осложнений и нарастания неврологического дефицита не было. В конце пребывания в больнице на МРТ: данные ишемического очага в диффузионно-взвешенном режиме (рис. 1, ж) и режиме FLAIR (рис. 1, з). В неврологическом статусе при выписке остаются только легкие моторная афазия и парез в руке до 4 баллов (2 балла по шкале NIHSS), пациент полностью себя обслуживает.

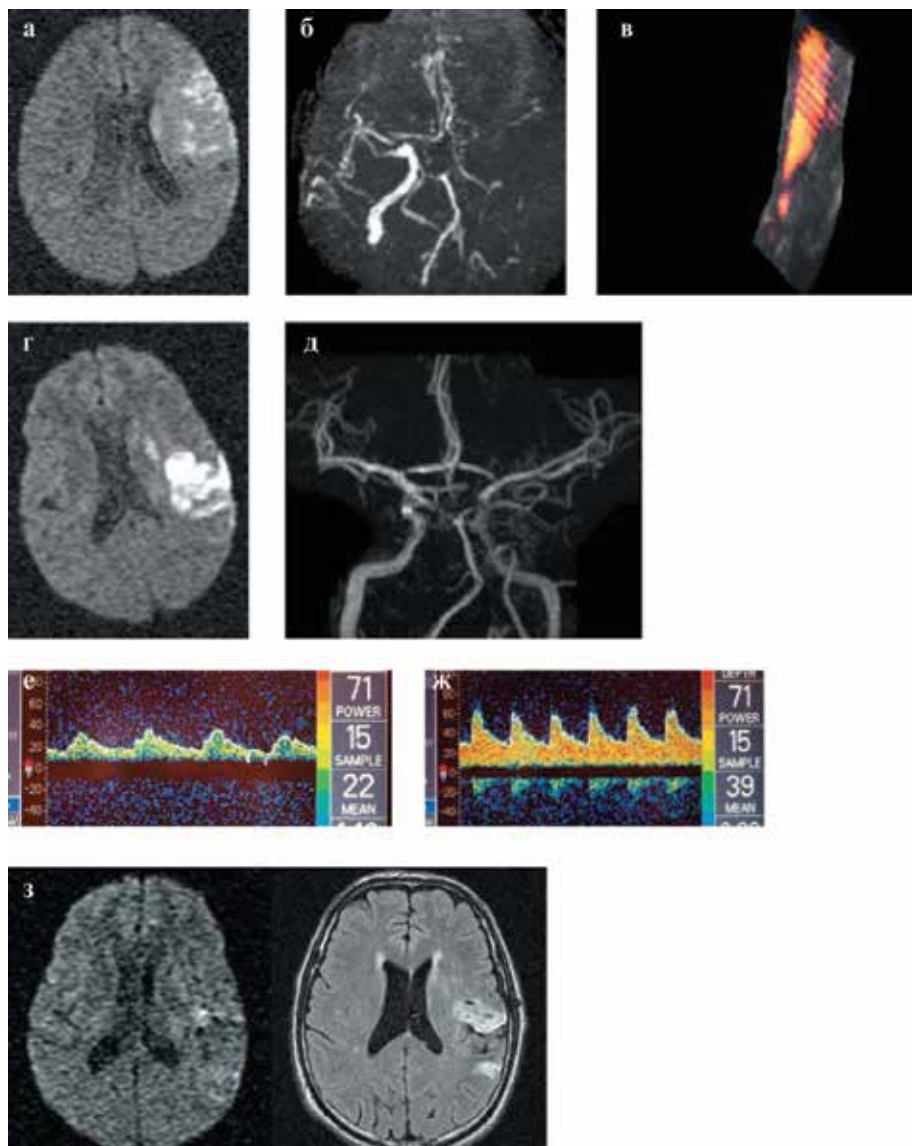


Рисунок 1. МРТ (а, г, з), МР-ангиография (б, д), цветное дуплексное сканирование левой внутренней сонной артерии (в) и ультразвуковая доплерография левой средней мозговой артерии (е, ж) у больного К., 53 лет, с ИИ в каротидном бассейне до и после внутривенного введения актилизе (описание в тексте)

Для профилактики повторного ИИ назначены аспирин, статины и антигипертензивные средства.

Далее представлен пример успешного внутривенного тромболизиса при ИИ в вертебробазилярном бассейне (рис. 2).

Пациент С., 68 лет, длительно страдающий сахарным диабетом и артериальной гипертензией, был доставлен в стационар через 80 мин после развития головокружения и шаткости. На момент осмотра в приемном отделении выявлялись глазодвигательные нарушения, рас-

стройства глотания и осиплость голоса, атаксия в правых конечностях (6 баллов по шкале инсульта NIHSS). По данным МРТ головного мозга в диффузионно-взвешенном режиме (рис. 2, а) выявлялся очаг «свежей» ишемии в левом полушарии мозжечка, визуализируемый также и в режиме FLAIR (рис. 2, б). При МР-ангиографии (рис. 2, в) не найдено признаков блокады кровотока по магистральным артериям головного мозга. Проведен внутривенный тромболизис (введение актилизе), на фоне которого в течение 60 мин неврологический дефицит регрессировал до 2 баллов

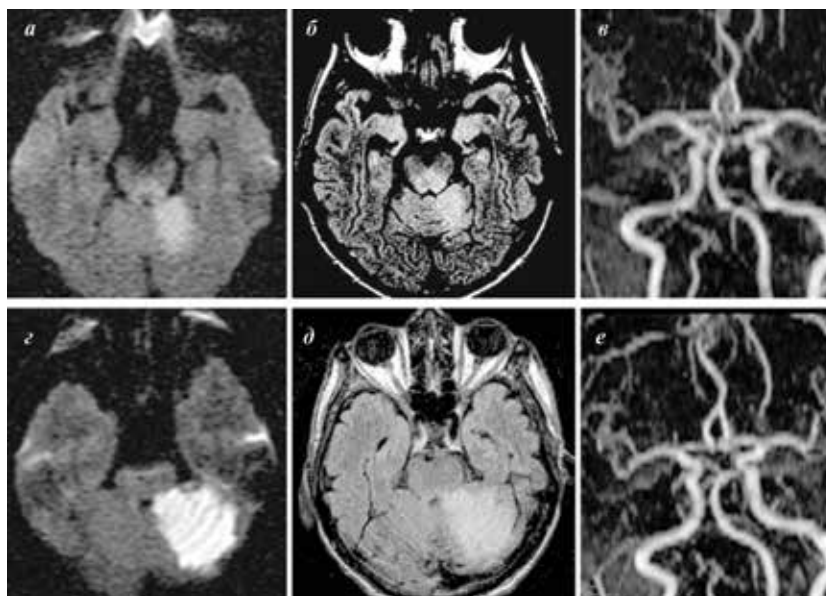


Рисунок 2. МРТ (а, б, г, д) и МР-ангиография (в, е) у больного С., 68 лет, с ИИ в вертебробазилярном бассейне до и после внутривенного введения актилизе (описание в тексте)

по шкале инсульта NIHSS. По данным МРТ головного мозга в диффузионно-взвешенном режиме (рис. 2, г) и в режиме FLAIR (рис. 2, д), проведенной через 1 сут после начала заболевания, наблюдалось увеличение очага ишемии, а по данным МР-ангиографии (рис. 2, е) – стенотические изменения в сосудах вертебробазилярного бассейна. В дальнейшем состояние больного улучшилось, на момент выписки из стационара неврологический дефицит полностью регрессировал. Для профилактики повторного ИИ назначены аспирин, статины и антигипертензивные средства.

Результаты, полученные нами при проведении внутривенного тромболизиса 300 больным ИИ, согласуются с данными других авторов об эффективности и возможных осложнениях этого вида лечения при ИИ [1, 4, 7]. Анализ одного из наиболее крупных исследований [4] показал, что применение внутривенного тромболизиса у 1000 больных ИИ приводит к тому, что дополнительно у 120 больных неврологические нарушения регрессируют полностью или остаются минимальными и не приводят к инвалидности.

Эффективность тромболитической терапии зависит от оснащенности лечебного учреждения и квалификации персонала, от организации оказания помощи больным ИИ, в первую очередь срочной транспортировки больного в стационар, быстрой и слаженной работы инсультной команды с минимизацией времени «от двери до иглы» [1-3].

В нашем исследовании лучшие результаты лечения отмечались у больных, которым тромболизис был проведен в течение первых 90 мин после развития ИИ, что также согласуется с данными других исследователей. Как показывает анализ результатов нескольких исследований, если тромболитическая терапия проводится в первые 90 мин с момента возникновения инсульта, вероятность благоприятного исхода увеличивается в 2,8 раза, если ее осуществляют через 90-180 мин – только в 1,5 раза [7].

В недавно закончившемся исследовании ECASS-III установлено, что при тромболитической терапии, проведенной через 3-4,5 ч с момента появления первых проявлений ИИ, сохраняется вероятность благоприятного исхода без увеличения летальности [8].

Результаты этого исследования подтверждаются данными международного регистра тромболитической терапии, в котором наряду с другими факторами анализируется эффективность тромболитической терапии в период с 3 до 4,5 ч после развития инсульта [9]. На основании этих данных 29 января 2009 г. в Рекомендации Европейской инсультной организации (European Stroke Organization, ESO) внесены изменения, согласно которым увеличено время с момента развития ИИ, в которое возможно проводить тромболитическую терапию, – этот интервал составляет от 3 до 4,5 ч. Однако удлинение терапевтического окна до 4,5 ч для системного внутривенного тромболизиса означает лишь то, что появилось больше времени у больных, но отнюдь не у врачей, и тромболитическая терапия должна проводиться в максимально ранние сроки с момента развития ИИ.

В настоящее время тромболитическая терапия активно внедряется в клиническую практику в нашей стране, все больше открывается специализированных оптимально оснащенных центров, в которых проводится внутривенное введение альтеплазы (актилизе), хотя, несомненно, внутривенный тромболизис у нас выполняют значительно реже, чем в странах Западной Европы и Северной Америки. «Узость» терапевтического окна – один из главных факторов, ограничивающих широкое применение тромболитической терапии при ИИ в рутинной практике. Необходима более широкая информация населения, врачей первичного звена о симптомах инсульта и возможности его эффективного лечения в случае экстренной доставки больного ИИ в специализированное отделение, в котором может быть проведен внутривенный тромболизис. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика». - 2011, №1. - с. 42-46

Дефицит магния – причина и следствие стресса



Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Рябоконь И.В.
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

Магний – ключевой микроэлемент клеточно-тканного гомеостаза. Основной причиной дефицита магния является недостаточное его поступление с пищей, а также различные виды стресса. В свою очередь, дефицит магния приводит к дестабилизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, тем самым повышая стрессодоступность с высоким риском развития патологической тревоги. В статье приведены данные нескольких обзоров, в том числе и собственных наблюдений, свидетельствующих, что магнийсодержащие препараты, особенно цитрат магния в сочетании с пиридоксином, способствуют профилактике и лечению негативного влияния стрессов на современного человека.

Систематическая неудовлетворенность результатами социальной деятельности, неуверенность и безысходность в решении поставленных задач, сдерживание эмоциональных проявлений, обусловленное социальными нормами поведения, нередко приводят к тому, что современный человек часто и длительно пребывает в состоянии стресса, испытывает отсутствие душевного покоя и эмоционального равновесия, проявляющиеся сниженной стрессоустойчивостью и нарушениями адаптации к любым изменениям внешней и внутренней среды. В настоящее время промышленно развитые страны сталкиваются с растущим бременем стресса [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения продолжительность жизни в некоторых европейских странах снизилась на 10 лет в результате стресса и состояний, связанных с нарушением пси-

хического здоровья. Установлено, что 33,4 млн европейцев страдают депрессией и психосоматическими расстройствами, при этом до 30% консультаций приходится на врачей общей практики [2]. Данные Американского Института Стресса (AIS) демонстрируют, что снижение производительности труда, увеличение прямых медицинских и страховых расходов, количество дней нетрудоспособности и несчастные случаи на рабочем месте, требующие последующей материальной компенсации, в целом, составляют 300 млрд долларов США в год [3].

Физиологический ответ на стресс (универсальная форма общего адаптационного синдрома) рассматривается как аллостерический процесс¹, модулирующий активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и вегетативной нервной системы для защиты и адаптации организма к

стрессу с помощью разнообразных приспособительных реакций как на системном, так и на клеточном уровне [7]. Условно можно выделить три типа реакции на стресс, которые позволяют организму адаптироваться при воздействии стрессорных факторов [8]:

1) непосредственная реакция на стресс: эта реакция характеризуется непосредственной мобилизацией вегетативной нервной системы и ГГНО, что позволяет организму быстро реализовать реакцию борьбы или бегства в условиях угрозы. Предполагают, что эта реакция находится в основном под контролем подкорковых структур головного мозга, например таких как промежуточный и средний мозг, а также ствол мозга, и, таким образом, в значительной степени является бессознательной реакцией и не зависит от субъективного восприятия стресса.

2) адаптивная реакция на

¹ В основе аллостерического процесса лежит регуляция по принципу обратной связи. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО) — часть этого процесса и служит в качестве системы, которая защищает организм от стрессорных влияний, а адаптация к стрессу реализуется вегетативной нервной системой [4]. Нарушения на уровне ГГНО и вегетативной нервной системы приводят к избытку кортизола и других гормонов, что связано с аллостатической нагрузкой и сопровождается патофизиологическими последствиями [5], в число которых входит центральная сенситизация нервной системы на фоне хронического стресса. Возможно поэтому гипотеза, что стресс является в том числе и фактором риска хронизации головной боли часто постулируется. Например, отмечено, что новые случаи хронической головной боли чаще возникают у лиц, которые ранее пережили стрессовые события (например, смена места жительства, изменения в отношениях, крупные проблемы с детьми) [6].

стресс: эта реакция характеризуется адаптацией ко вторичным сигналам от тела и мозга, которые были мгновенно активированы стрессом, и направлена на предполагаемую или ожидаемую угрозу нарушения собственной целостности, а также при неопределенности и новизне событий, что позволяет человеку адекватно адаптироваться или привыкать к этим факторам. Адаптивная реакция на стресс в основном определяется работой таких структур мозга, как гиппокамп и миндалина, которые также частично модулируют непосредственные реакции на стресс.

Физиологическая чувствительность к стрессу может зависеть от адаптации и привыкания. Тем не менее, эти процессы частично могут быть восприняты сознательно, о чем пациент сообщает в виде эмоционального переживания, например, страха, тревоги, депрессии.

3) оценочная реакция на стресс: эта реакция характеризуется когнитивными процессами, которыми человек реагирует (одномоментно сразу и/или постоянно длительно) на воздействие острого или хронического стрессора. Когнитивные процессы, к которым относятся воспоминания, ассоциации, принятие решений и т.д., в основном связаны с неокорковыми структурами и путями. Оценочная стрессовая реакция может не совпадать с физиологической реакцией на стресс. Таким образом, пациент может воспринимать стресс, не выделяя сопутствующих физиологических ответов. Тем не менее, адаптивные реакции на стресс могут косвенно вовлекать эндокринную и вегетативную системы.

Это упрощенное разделение реакций на стресс демонстрирует, что наличие связи между предполагаемым (ожидаемым, осознаваемым) стрессом и телесными реакциями на стресс вероятно, но не всегда является обязательным [8]. Однако, наличие связи между психологической и биологической реакциями на стресс является характерной и ожидаемой чертой человеческого организма, и, определяет висце-

ральное восприятие стресса [9], что важно для адекватной диагностики стресс-связанных расстройств.

Это означает, что регуляторные системы (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и нейровегетативная система) модулируются субъективным восприятием стресса, определяя индивидуальные (генетические, биологические, психологические) различия в поведении, а отрицательный характер стресса приводит к развитию негативных психологических и соматических последствий стресса [10-11].

Таким образом, ГГНО и вегетативная нервная система играют ключевую роль в реализации стресса, и от их функционального состояния зависит адекватность процессов, протекающих в ответ на действие стрессорных факторов. В этой связи в последние годы активно обсуждается роль Mg^{2+} как предиктора стрессоустойчивости. Установлено, что дефицит магния приводит к увеличению транскрипции кортикотропин-рилизинг фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и повышению уровня АКТГ плазмы, что сенситизирует ГГНО и при стрессе индуцирует развитие патологической тревоги, которая клинически проявляется тревожным поведением со спектром соматовегетативных симптомов, таких как повышенная раздражительность, нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах и других симптомов синдрома вегетативной дистонии [12].

В то же время известно, что стресс, активизируя ГГНО, приводит к повышению выброса адреналина и кортизола надпочечниками. Гиперкатехоламинемия формирует дисгомеостаз кальция и магния на клеточно-тканном уровне, обуславливая значительные внутриклеточные потери магния [13-14]. И даже у здоровых людей с нормальным содержанием магния в организме при мощном стрессорном воздействии уже на следующие сутки будет выявляться дефицит магния в тканях

и резкое повышение его содержания в моче с клиническими симптомами резкой астении и подавленного настроения [15]

Перечисленные проявления дефицита Mg^{2+} объясняются тем, что ионы Mg^{2+} являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, возбуждаемых при любом стрессе (эмоциональном, физическом, химическом, в том числе и в результате гипоксии и ишемии клетки), а также контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} . На фоне терапии транквилизаторами и антидепрессантами индуцированная дефицитом магния гипервозбудимость ГГНО с клиническими проявлениями патологической тревоги регрессирует. [12]. В ряде российских исследований также было продемонстрировано, что тревожные расстройства и вегетативная дисфункция тесно ассоциированы с дефицитом магния и что применение магнийсодержащих препаратов в терапевтической дозе, покрывающей суточную потребность в магнии, увеличивает устойчивость организма к стрессу [16-17].

Установлено, что дефицит магния вызывает активацию N-метил-D-аспартата (NMDA) рецепторов в сочетании с открытием кальциевых каналов, что приводит к нейрональному повреждению и дисфункции, которые могут клинически проявиться не только в виде тревоги, но и депрессии. Пероральный прием магния у животных приводит к эффектам, схожим с приемом мощных антидепрессантов. Интересным оказался факт, что низкий уровень магния в спинномозговой жидкости (ликворе) обнаружен у пациентов с резистентной к терапии депрессией и лиц с суицидальными попытками с помощью фосфорной ядерно-магнитной спектроскопии. И хотя первые данные о применении магния для лечения депрессии были опубликованы в 1921 году (было продемонстрировано успешное лечение 220 из 250 больных), до сих пор есть лишь незначительное количество современных клини-

ческих исследований. В одном из таких рандомизированных клинических исследований в 2008 году установлено, что эффективность магния была сопоставима с таковой трициклического антидепрессанта имипрамина при лечении депрессии у больных сахарным диабетом, но при этом без каких-либо побочных эффектов имипрамина. Внутривенное и пероральное введение магния способствовало быстрому и безопасному разрешению резистентной депрессии² без побочных эффектов. Было установлено, что недостаточное содержание магния в мозге уменьшает уровень серотонина, что позволяет назначать магнийсодержащие препараты в лечении практически для всех депрессивных расстройств, а не только резистентных форм [18].

В последующем были выявлены клеточные механизмы влияния дефицита магния на формирования аффективных расстройств. Установлено, что низкий уровень магния ассоциирован с аффективными расстройствами. В исследованиях на мышах было показано, что прием пищи с низким содержанием магния (10% от суточной потребности) приводит к развитию депрессивного поведения и симптомам, которые чувствительны к длительной терапии антидепрессантами. Были уточнены механизмы таких изменений, а именно, ограничение поступления магния с пищей³ сопровождается снижением магния в головном мозге животных и при этом нарушается экспрессия важных белков (N(G),N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 (DDAH1), manganese-superoxide dismutase (MnSOD), glutamate dehydrogenase 1 (GDH1)), а также работа вольтажзависимого ионного канала. Наблюдаемые повреждения экспрессии белков могут рассматриваться как индикаторы продукции оксида азота и ответного повышения антиоксидантного ответа к возрастающему оксидантному стрессу, что в



целом отражает нарушения энергетического метаболизма. Аберрантные экспрессии DDAH1, MnSOD и GDH1 регрессируют (нормализуются) при длительном лечении пароксетином, на фоне которого также снижается депрессивная симптоматика, что еще раз подтверждает связь депрессии с изменениями в работе перечисленных белков. Полученные данные впервые показали, что низкое содержание магния в пище приводит к повреждению белков головного мозга и биохимических путей, содействуя дисрегуляции при аффективных расстройствах [19].

Магний наряду с кальцием, калием и натрием относится к эссенциальным микроэлементам, определяющим жизнедеятельность организма в целом. Процессы синтеза энергии в митохондриях, формирования и выделения всех известных нейротрансмиттеров и нейропептидов, в том числе и медиаторов воспаления (субстанция Р и оксид азота (NO)) контролируются соотношением $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$. Клеточный дефицит Mg^{2+} приводит к активации неспецифического кальций-зависимого воспалительного

каскада независимо от патологического процесса. Это универсальный запускающий патогенетический механизм при болевых синдромах, сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме, аллергических процессах (в частности, при атопическом дерматите), остеопорозе и др. [13, 20].

Особое значение приобретает дефицит магния с позиции нарушений работы митохондрий и синтеза РНК и ДНК, концевые участки которых (теломеры) необходимы как для поддержания целостности генома, так и для сдерживания клеточного старения [21]. Установлено, что активность фермента теломеразы (добавляющей фрагменты ДНК) магнийзависима. Повышение активности ГНО и катехоламинов приводит к избыточной потере клетками внутриклеточного Mg^{2+} . На фоне дефицита магния и высокой катехоламиновой активности в результате дестабилизации ДНК нарушается ее репликация и транскрипция, что приводит к укорочению теломер, нарушению синтеза белка и функции митохондрий, и как следствие – старению и смерти клетки [22].

² До 60% случаев клинической депрессии считается резистентной к лечению [18].

³ Кальций, глутамат и аспартат являются основными пищевыми добавками, которые нарушают усвоение магния из пищи и усиливают его потери, что может усилить эмоционально-аффективные расстройства [13, 18].

Интересными оказались исследования, продемонстрировавшие связь дефицита магния, старения и риска развития соматических заболеваний по мере старения. Показано, что присутствие достаточного количества Mg^{2+} в организме является критическим фактором для нормального клеточного гомеостаза [23], что позволяет включать магнийсодержащие препараты в базовую терапию любого патологического процесса для модификации клеточного метаболизма.

В скрининг исследовании содержания магния у 100 женщин нами была выявлена положительная корреляционная связь показателя содержания магния в волосах с: 1) возрастом женщин ($r=-0,64$, при $p<0,05$), 2) уровнем вегетативной дисфункции, определяемой по опроснику⁴ ($r=0,54$, при $p<0,05$), 3) тревожности⁵ ($r=0,44$, при $p<0,05$), 4) кардиовегетативным дисбалансом⁶ со сдвигом в сторону симпатикотонии по индексу симпато-парасимпатических отношений LF/HF ($r=0,39$, при $p<0,05$), 5) физическим ($r=0,51$, при $p<0,05$) и психическим компонентом здоровья ($r=0,48$, при $p<0,05$)⁷. Было установлено, что более чем у 30% женщин всех возрастов с проявлениями вегетативной дисфункции на фоне хронического эмоционального стресса имело место снижение содержания магния, при этом у 63% женщин – дефицит магния. При этом у лиц моложе 40 лет преобладали жалобы на повышенную потливость и головные боли по типу напряжения, а у лиц старше 40 лет – жалобы на нарушения сна, дискомфорт со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта на фоне более низкого уровня физического компонента здоровья и более выраженного кардиовегетативного

дисбаланса. У женщин старше 40 лет уровень стресса⁸ хоть и был высоким, но достоверно ниже, чем у молодых женщин.

В итоге, результаты исследования показали, что у подавляющего большинства женщин, пребывающих в состоянии хронического эмоционального стресса, были установлены снижение или дефицит магния, что сопровождалось повышенной тревожностью, неудовлетворительной адаптацией, особенно у пациенток старше 40 лет. Возможно, дальнейшее негативное влияние эмоционального стресса привело бы к срыву адаптации, как заключительному этапу патогенеза психосоматических заболеваний, начальными проявлениями которых в настоящее время являлись клинические проявления в виде синдрома вегетативной дистонии. Все это требовало коррекции дефицита магния и сопряженных с ним соматовегетативных изменений и низкой стрессоустойчивости.

Из всего спектра солей магния только биоорганические соли обладают наибольшей биодоступностью. Цитрат магния является наиболее предпочтительной биоорганической солью, биоусвоение которой повышается на 40-50% в присутствии пиридоксина, что является оптимальным при длительном применении [13].

Учитывая, что средняя суточная потребность взрослого человека составляет 300-400 мг магния, была назначена комбинация цитрата магния и пиридоксина⁹ в дозе 1 табл. 3 раза в день в течение 8 недель. На фоне проведенного курсового лечения имело место достоверное повышение уровня магния у большинства женщин (90%), которое сопровождалось положительной динамикой в виде уменьшения представленности жалоб и выра-

женности вегетативной дисфункции, тревожности, улучшениями показателей физического и психического здоровья, однако у женщин старше 40 лет все еще сохранялась недостаточность адаптивных механизмов при оценке спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, т.к. связь дефицита магния и более старшего возраста была сильнее, что требовало более длительной коррекции магниевого гомеостаза.

Таким образом, в качестве профилактического и терапевтического средства патогенетически оправданным является применение биоорганических солей магния (цитрата) с пиридоксином, определенное соотношение которых повышает взаимную биодоступность и приводит к стабилизации клеточных мембран, способствует накоплению АТФ в нервных клетках, активизации энергетического, пластического и электролитного видов обмена, тем самым уменьшает выраженность клинических проявлений нарушенной адаптации при стрессе и повышает стрессоустойчивость [13, 30]. В связи с этим применение магнийсодержащих препаратов у пациентов с нарушением адаптационных возможностей и синдрома вегетативной дистонии в условиях хронического стресса открывает новые перспективы его метаболической терапии и профилактики [13].

Важно отметить, что дефицит магния может наблюдаться и у здоровых людей, живущих в состоянии повышенной нервной, физической и эмоциональной напряженности и будет проявляться в психическом выгорании, в том числе профессиональном. Выгорание, в свою очередь, можно приравнять к дистрессу (тревога, депрессия, враждебность, гнев) в его крайнем проявлении и к третьей стадии общего синдро-

⁴ Опросник для выявления признаков вегетативной дисфункции [24]

⁵ Тест Спилберга в адаптации Ханина [25]

⁶ Оценка кардиовегетативного баланса проводилась по показателю симпато-парасимпатических отношений LF/HF при проведении спектрального анализа вариабельности сердечного ритма [26]

⁷ Шкала качества жизни SF-36 [27]

⁸ Шкала Холмса-Рей для определения уровня стресса [28]

⁹ В России данный препарат известен как Магне В6 Форте, в Казахстане — Магне В6 Премиум. Данная таблетированная форма содержит магния цитрат 618,43 мг, что эквивалентно содержанию Mg^{2+} 100 мг, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида. Разрешен к приему с 6 лет [29].

ма адаптации – стадии истощения. Выгорание – не просто результат стресса, а следствие неуправляемого стресса. К его основным симптомам относятся:

- 1) усталость, утомление, истощение после деятельности;
- 2) психосоматические проблемы (колебания артериального давления, головные боли, заболевания пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, неврологические расстройства, бессонница и другие проявления психовегетативного синдрома);
- 3) отрицательная настроенность к выполняемой работе;
- 4) агрессивные тенденции (гнев и раздражительность по отношению к окружающим людям);
- 5) функциональное, негативное отношение к себе;
- 6) тревожные состояния, пессимистическая настроенность [30].

И хотя на протяжении последних десятилетий в большинстве научных работ значительное внимание уделяется проблемам стресса и психосоматических расстройств, в клинической практике это все еще не находит достойного применения. Поэтому настало время восполнить данный пробел и в первую очередь разработать лечебно-профилактическую тактику по ведению не только пациентов с клиническими проявлениями стресса, но также и лиц с высоким уровнем стрессодоступности. Учитывая, что у лиц, переживающих хронический стресс, целью терапевтических воздействий является повышение приспособительных (адаптационных) возможностей и возвращение организму нарушенного равновесия со средой, мы оптимизировали общие рекомендации, которые следует соблюдать, чтобы повы-

сить адаптационные возможности и стрессоустойчивость организма:

- **режим сна и отдыха:** спать столько часов, сколько требуется организму, при этом ночной сон должен быть непрерывным, а его длительность не менее 7,5 часов (у лиц в возрасте от 18 до 50 лет), у лиц старше 50 лет потребность в такой длительности может снижаться, поэтому важно придерживаться не длительности, а соответствия биологическим ритмам;
- **диета**¹⁰: изменение образа питания на частое и дробное употребление здоровой пищи с целью обеспечения должного поступления магния; важно, чтобы в рационе было больше зеленых овощей и фруктов, круп, злаков, а также продуктов, содержащих в первую очередь витамин В₆, способствующий усвоению магния из пищи (его много в бананах, печеном с кожурой картофеле, буром рисе, гречневой крупе); следует также исключить поваренную соль или заменить ее на малое количество морской соли;
- для профилактики негативного влияния стресса и повышения стрессоустойчивости рекомендуется применение **Магне В6® Премиум** в дозе 1 таблетка 2 раза в день, особенно в период с конца ноября по начало апреля. Для терапии лиц, пребывающих в состоянии стресса рекомендован курсовой прием Магне В6® Премиум в дозе 300 мг/сутки (1 таблетка 3 раза в день) у лиц моложе 40 лет в течение 1-2 месяцев, у лиц старше 40 лет – не менее 3-х месяцев;
- **рекомендации по физической активности:** регулярная физическая активность

позволяет повысить выносливость организма к воздействию различных стрессорных факторов. При этом для лиц моложе 40 лет рекомендуется физическая активность в виде интервальных тренировок (циклические смены умеренной и интенсивной нагрузки в течение 30-40 мин) с частотой 3-7 дней в неделю, для лиц старше 40 лет – предпочтительней кардионагрузки в стабильно умеренном темпе продолжительностью 45-90 мин с частотой не менее 2-3 раз в неделю [16].

И, в заключение, хотелось бы еще раз отметить, что дефицит магния это не только следствие стресса, но также и одна из основных причин стресса и низкой стрессоустойчивости. Низкое содержание и дефицит магния дестабилизирует ГГНО и способствует ее сенситизации, что определяет тревожность и высокую стрессодоступность. Влияние стресса реализуется уже в условиях повышенной возбудимости организма на клеточно-тканном и системном уровнях, что находит выражение в клинической картине синдрома вегетативной дистонии и значительном снижении активности и качества жизни пациента. Магне В6® Премиум необходим как для профилактики, так и для терапии стресса и его последствий. Препарат восстанавливает содержание магния, тем самым напрямую нормализует клеточный метаболизм и энергообеспечение, приводит к восстановлению и повышению функциональных резервов организма, формирует физиологические условия для протекания процессов адекватной адаптации, потому что, чем выше адаптационные возможности организма, тем меньше риск болезни, поскольку более надежна защита от нее. ■

¹⁰ Причины для развития дефицита магния у современного человека многообразны. Его дефицит вызывают все виды стрессов (эмоциональные, химические, физические), а также модификация пищевого статуса с использованием большого количества поваренной соли, в том числе и «скрытой» (колбаса, сосиски и другие полуфабрикаты), рафинированных продуктов, в которых резко снижено содержание магния и имеет место избыток кальция, фосфора, белка или жира (они существенно снижают поступление микроэлемента в организм из-за образования невсасываемых комплексов магния), а также алкоголь, психостимуляторы и другие психоактивные вещества, активно принимаемые тинейджерами, подростками и людьми в возрасте до 30 лет. Длительное многолетнее неправильное питание приводит к формированию дефицита магния как у детей, так и у взрослых [15].

Литература

1. Lademann J, Mertesacker H, Gebhardt B: Psychische Erkrankungen im Fokus der Gesundheitsreporte der Krankenkassen. *Psychotherapeutenjournal* 2006; 5: 123–129.
2. WHO: Mental Health in the WHO European Region; in: Fact sheet EURO. Geneva, World Health Organization, 2003
3. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J: Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12(suppl 1):1–27.
4. Vitetta L, Anton B, Cortizo F, Sali A. Mind-body medicine: Stress and its impact on overall health and longevity. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1057:492-505
5. McEwen BS. The brain is the central organ of stress and adaptation. *Neuroimage.* 2009 Sep;47(3):911-3
6. Stewart WF, Scher A, Lipton RB. Stressful life events and risk of chronic daily headache: Results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia.* 2001;21:279].
7. McEwen B.S. Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders // *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1032: 1-7
8. Hellhammer D.H., Hellhammer J. Stress: the brain-body connection / volume editors, Dirk H. Hellhammer, Juliane Hellhammer. Key issues in mental health, 2008: ISSN 1662-4874; p. 174;
9. Schlotz W: Kovariation psychoendokriner Stressindikatoren: Analyse von Cortisol und Stresserleben mit Multilevel-Modellen. Berlin, Wissenschaftlicher Verlag Berlin, 2005
10. Chen Y. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Curr Pain Headache Rep.* 2009 Dec;13(6):484-94
11. Lucini D., Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view. *Eur J Intern Med.* 2012 Jun;23(4):295-301
12. Sartori S.B., Whittle N., Hetzenauer A. et al. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment// *Neuropharmacology.* 2012; 62(1): 304-12
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине // *Трудный пациент* 2010; 8: 35-38.
14. Jee D, Lee D, Yun S, Lee C. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 2009 Oct;103(4):484-9. doi: 10.1093/bja/aep196.
15. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний, М.: 2006: 223с.
16. Акарачкова Е.С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения. Дисс. д.м.н.: Москва, 2012, 300с.
17. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. Обучающие программы ЮНЕСКО.-М.: ГЕО-ТАР-Медиа, 2006: 304 с
18. Eby GA 3rd, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses.* 2010 Apr;74(4):649-60;
19. Whittle N, Li L, Chen WQ, Yang JW, Sartori SB, Lubec G, Singewald N. Changes in brain protein expression are linked to magnesium restriction-induced depression-like behavior. *Amino Acids.* 2011 Apr;40(4):1231-48. doi: 10.1007/s00726-010-0758-1
20. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? // *Nutr Rev.* 2012; 70(3): 153-164
21. Zhang M.L., Tong X.J., Fu X.H. et al. Yeast telomerase subunit Est1p has guanine quadruplex-promoting activity that is required for telomere elongation. *Nat Struct Mol Biol.* 2010; 17(2): 202-209
22. Rowe W.J. Correcting magnesium deficiencies may prolong life // *Clin Interv Aging.* 2012; 7: 51-4
23. Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium and aging // *Curr Pharm Des.* 2010; 16(7): 832-839
24. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика./под ред. А.М. Вейна. - М.: 1998. - 752 с;
25. Ханин Л.Ю. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера.-Л.-1976.-40 с;
26. Task Force of European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation.* 1996.- 93.-1043-1065;
27. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection // *Medical Care.* 1992; 30: 473-483 [Рус. версия SF-36 / МЦИКЖ, СПб; 1998]
28. Лихтерман Л.Б. Время и пациенты. Записки невропатолога. Горький: Волго-Вят. кн. изд-во, 1985: 158 с.
29. Акарачкова Е.С. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков / Е.С. Акарачкова, С.В. Вершинина // *Педиатрия им. Сперанского.* - 2011.- №6. - С.30-34
30. Акарачкова Е.С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111(5): 56-59

Антипсихотические препараты в психиатрической практике



Аширбеков Б.М.

Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии, г. Алматы

Антипсихотические препараты (антипсихотики) являются одним из главных фармакологических средств лечения эндогенных психических расстройств. В психиатрической практике имеется достаточно большой выбор антипсихотиков, и периодически появляются новые. Возможность выбора делает оказываемую психиатрическую помощь более разнообразной и потенциально более дифференцированной, но в то же время ставит перед психиатрами задачу по разработке детальных клинических рекомендаций по применению конкретного антипсихотика. В настоящее время недостаточно надежных сведений об эффективности того или иного антипсихотика при определенных психопатологических состояниях. Имеющиеся результаты исследований касаются, в основном, эффективности антипсихотиков в лечении определенных нозологий без учета синдромологической представленности этих болезней [1]. Полезным источником необходимой информации в данном аспекте психофармакотерапии может стать ежедневная практика врача-психиатра, отделения или клиники в целом. Особенно важен анализ этой практики в аспекте разработки так называемых «локальных клинических рекомендаций», являющихся с точки зрения принципов доказательной медицины наиболее эффективными [2].

Целью работы, представленной в данной статье, явилась оптимизация схем лечения с применением антипсихотиков при различных психопатологических состояниях. Представленная статья является продолжением исследования, предварительные данные по которому опубликованы ранее [3].

Дизайн исследования

Исследование является наблюдательным. Проведен анализ терапии пациентов мужского психиатрического отделения Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии (РНПЦ ППН), получивших стационарное лечение в течение 2010 и 2011 годов. Критерии включения в исследование: 1) наличие у пациента эндогенного психического

расстройства; 2) применение в лечении антипсихотика; 3) соответствие проведенной терапии принципам и критериям выбора антипсихотика, изложенным ниже.

1. Принцип клинической обоснованности – назначение антипсихотиков после четкой квалификации психического состояния и при наличии конкретных показаний с учетом особенностей соматического состояния больного.
2. Принцип минимальной достаточности – эффективное применение наименьшего числа препаратов в наименьших эффективных дозах. Если это возможно, то оптимальным подходом является монотерапия.
3. Принцип интенсивности терапии – при необходимости

проводится быстрое увеличение доз препаратов до максимальных, переход на парентеральное введение, применение полифармакотерапии. Возможно применение двух антипсихотиков и/или препаратов других групп: антидепрессанты, транквилизаторы, гипнотики, ноотропы. Допускается при необходимости кратковременное (в течение 1-2 недель) применение второго антипсихотика: использование «традиционных» седативных нейролептиков (аминазин, тизерцин) для купирования возбуждения. Однако, для этих целей предпочтительнее использование бензодиазепинов (например, диазепам). При неэффективности применения одного антипсихотика (резистентность

к монотерапии) допускается комбинированная длительная терапия двумя антипсихотиками. Применение циклодола и других холинолитических корректоров нейролепсии рекомендуется только при появлении экстрапирамидных побочных эффектов либо при наличии сведений о плохой переносимости нейролептиков в анамнезе у данного больного.

4. Принцип динамичности – соответствие применяемых препаратов и их доз этапу терапевтического процесса (купирование острого состояния, долечивание приступа, противорецидивная терапия), смена препаратов или их доз, подключение других лекарств в зависимости от изменения состояния больного в процессе лечения. Необходимо соблюдение минимального срока в 2 недели для оценки эффективности проводимой терапии, в процессе которой применяются препараты в дозах до максимальных или приближенных к таковым. После двух недель решается вопрос о необходимости коррекции терапии. В процессе всего курса лечения необходимо наблюдать за возможным проявлением побочного действия лекарств.



Психофармакотерапия сама по себе является недостаточной для полного выздоровления. Как минимум, необходимы разъяснения пациенту и его родственникам о заболевании и лечении.

Выбор антипсихотика в каждом конкретном случае ограничивается перечнем имеющихся в стационаре препаратов. При наличии альтернатив использовались следующие критерии:

1. Особенности психического состояния больного.
2. Анамнестические сведения об эффективности какого-либо антипсихотика у данного больного при предшествующих эпизодах лечения. Как правило, у одного и того же больного антипсихотик, успешно

купировавший психотический эпизод в прошлом, оказывается эффективным относительно текущего эпизода.

3. Особенности спектра побочных эффектов. При выборе антипсихотика для конкретного пациента различия в побочных эффектах гораздо важнее незначительных отличий в эффективности.
4. Возможные способы введения антипсихотика (пероральный, парентеральный, наличие депо-формы).
5. Как критерий исключения препарата из схемы лечения служат сведения об его неэффективности или плохой переносимости в прошлом у данного больного.

Таблица 1. Распределение случаев по нозологиям

Нозология	Кол-во случаев
Аффективное расстройство	5
Острое полиморфное психотическое расстройство	10
Шизоаффективное расстройство	4
Параноидная шизофрения	76
Кататоническая шизофрения	11
Простая шизофрения	6
Недифференцированная шизофрения	1
Сенестопатическая шизофрения	1
Шизотипическое расстройство	1
ВСЕГО	115

Таблица 2. Распределение пролеченных случаев

Антипсихотик	Синдром	Количество случаев положительного эффекта	Количество случаев отсутствия эффекта	Количество отмен из-за плохой переносимости
Галоперидол	маниакальный	1	-	-
	острый полиморфный, преимущественно бредовый синдром	1	-	-
	маниакально-параноидный	1	-	-
	параноидный с депрессией	4	-	-
	галлюцинаторный	1	-	-
	кататоно-параноидный	1	1	-
	хронический парафренный	1	-	-
	неполная ремиссия параноидной шизофрении* («долечивание»)	1	-	-
	психопатоподобный шизофренический дефект	2	-	-
	конечное полиморфное кататоно-бредовое состояние	1 (с клозапином)	-	-
	параноидный	-	1	-
	Кандинского-Клерамбо	-	2	1
Всего:		14	4	1
Трифлуоперазин	смешанный аффективный	1	-	-
	паранойяльный	1	-	-
	параноидный	1	-	-
	апат-абулический дефект со вторичной кататонией	1	-	-
	обсессивный	1	-	-
	параноидный с депрессией	-	2	-
Всего:		5	2	0
Клозапин	маниакальный	5	-	-
	смешанный аффективный	1	-	-
	неполный параноидный	2	-	-
	параноидный	3	-	-
	маниакально-параноидный	2	-	-
	параноидный с депрессией	1	-	-
	галлюцинаторно-параноидный	2	1	-
	Кандинского-Клерамбо	1	-	-
	кататоно-параноидный	1	1	-
	кататонический	1	-	-
	неполная ремиссия параноидной шизофрении («долечивание»)	1 (с риспериδοном)	-	-
	конечное кататоническое акинетическое состояние	3 (2 с риспериδοном)	-	-
	конечное полиморфное кататоно-бредовое состояние	1 (с галоперидолом)	-	-
	психопатоподобный шизофренический дефект	1	-	-
	апат-абулический дефект со вторичной кататонией	1	-	-
	апат-абулический дефект с субдепрессией	1	-	-
Всего:		27	2	0
Рисперидон	маниакальный	2	-	-
	неполный параноидный	2	-	-
	параноидный	1	-	-
	маниакально-параноидный	1	-	-
	параноидный с депрессией	3	1	-
	галлюцинаторно-параноидный	1	-	-
	кататоно-параноидный	3	-	-

Рисперидон	хронический парафренный	1	-	-
	шизофазии	1	-	-
	неполная ремиссия параноидной шизофрении («долечивание»)	7 (1 с клозапином)	-	-
	конечное кататоническое акинетическое состояние	2 (с клозапином)	-	-
	конечное полиморфное кататоно-бредовое состояние	1	-	-
	психопатоподобный шизофренический дефект	-	1	-
Всего:		25	2	0
Оланзапин	острый полиморфный, преимущественно кататонический, синдром	1	-	-
	неполный параноидный	1	-	-
	параноидный	1	-	-
	кататоно-параноидный	4	1	-
	кататонический	2	-	-
	неполная ремиссия параноидной шизофрении («долечивание»)	2	-	-
	конечное кататоническое акинетическое состояние	1	-	-
	психопатоподобный шизофренический дефект	1	-	-
	галлюцинаторно-параноидный	-	1	-
	параноидный с депрессией	-	1	-
Всего:		13	3	0
Кветиапин	маниакальный	1	-	-
	конечное кататоническое акинетическое состояние	1	-	-
	апат-абулический	1	-	-
	обсессивный	1	1	-
	сенесто-ипохондрический	1	-	-
	конечное полиморфное кататоно-бредовое состояние	-	1	-
Всего:		5	2	0
Амисульприд	острый параноидный	1	-	-
	неполный параноидный	1	-	-
	параноидный	1	-	-
	параноидный с депрессией	3	1	-
	Кандинского-Клерамбо	3	-	-
	кататоно-параноидный	2	1	-
	апат-абулический дефект со вторичной кататонией	2	-	-
	апат-абулический	2	-	-
Всего:		15	2	0
Палиперидон	параноидный	1	-	-
	маниакально-параноидный	1	1	-
	параноидный с депрессией	2	-	-
	галлюцинаторный	1	-	-
	галлюцинаторно-параноидный	1	-	-
	кататонический	2	-	-
	неполная ремиссия параноидной шизофрении («долечивание»)	3	-	-
	психопатоподобный шизофренический дефект	1	-	-
	апат-абулический дефект со вторичной кататонией	1	-	-
	острый параноидный	-	1	-
Всего:		13	2	0

Примечание: * резидуальная отрывочная параноидная симптоматика на фоне дефекта личности

6. Как критерий исключения – наличие у больного противопоказаний к назначению конкретного антипсихотика.
7. Назначение атипичных антипсихотиков предпочтительнее, чем применение традиционных.
8. Предпочтительно назначение антипсихотиков, доступных для больного (финансово доступных либо предоставляемых амбулаторной службой) для возможности непрерывного поддерживающего лечения после выписки из стационара.
9. Учитываются предпочтения больного.

Материалом для анализа клинического применения антипсихотиков явились 115 пролеченных случаев. Возраст пациентов составил от 18 до 79 лет. Все больные мужского пола.

Распределение случаев по нозологиям приведено в табл. 1.

Как видно из таблицы, наибольшее количество случаев (66,1%) составили больные с параноидной шизофренией, что в целом, характерно для контингента «эндогенных» больных психиатрического стационара.

Основным методом исследования явился клинико-психопатологический. Для оценки эффективности проведенного стационарного лечения использована Шкала общего клинического впечатления (CGI) [4]. Эффективным считалось лечение с результатом «выраженное улучшение» при психотических и других продуктивных синдромах и «незначительное улучшение» при состояниях с преобладанием дефицитарной симптоматики.

Результаты

В большинстве случаев (в 83,5%) первоначальная терапия оказалась эффективной, в остальных случаях потребовалась замена первоначально выбранного антипсихотика.

В 33,9% случаев первоначальная монотерапия антипсихоти-

ком оказалась эффективной без потребности в назначении каких-либо дополнительных препаратов (включая циклодол).

Использование тригексифенидила в качестве корректора нейролепсии потребовалось в 34,8% (40 случаев). На практике же нередко случаи, когда достаточно значительное количество больных длительно получают тригексифенидил в стандартной дозе по 2 мг 3 раза, хотя не нуждаются в этом препарате вовсе, либо нуждаются в меньших дозах, либо нуждаются в течение более короткого времени.

В 3-х случаях у больных с шизофреническими конечными состояниями и у 1-го больного с неполной шизофренической ремиссией в лечении использована комбинация двух антипсихотиков.

Атипичные антипсихотики оказались достаточно эффективны при различных психопатологических синдромах.

В табл. 2 приведено распределение пролеченных случаев в зависимости от примененного антипсихотика и основного психопатологического синдрома.

Как видно из таблицы, в подавляющем большинстве случаев все использованные антипсихотики продемонстрировали приемлемую эффективность при разных психопатологических синдромах и состояниях. Количество случаев неэффективности, имеющиеся у каждого антипсихотика, незначительно. Лишь в одном случае проводилась отмена препарата (галоперидол) из-за плохой переносимости (выраженная экстрапирамидная побочная симптоматика, плохо корригируемая тригексифенидом).

Из четырех случаев комбинированного применения двух антипсихотиков лишь в одном случае кататонно-гебефренного возбуждения в рамках шизофренического конечного состояния комбинация галоперидола и клозапина была клинически оправ-

данной, так как состояние больного отличалось резистентностью к монотерапии. В остальных трех случаях назначение небольших доз клозапина можно было объяснить лишь многолетней психологической привязанностью пациентов к нему как к «лекарству для сна» и их настойчивостью в просьбах о его назначении. Необходимо помнить, что клозапин является «препаратом запаса» и единственным нейролептиком с доказанной эффективностью при резистентных психотических состояниях [5, 6].

Заключение

Все применяемые антипсихотики демонстрируют примерно равные эффективность и переносимость, о чем имеются достаточно много литературных данных [1, 7].

Небольшое количество случаев не позволяют сделать однозначные выводы о «тропности» того или иного антипсихотика к определенному синдрому или состоянию. Явного проявления спектра психотропной активности [8] антипсихотиков не наблюдалось. При решении вопроса о выборе антипсихотика большее значение имели оптимальный путь введения препарата, спектр побочных эффектов и сведения о переносимости определенной антипсихотической терапии в прошлом.

Вследствие небольшого количества пациентов, выводы в данной работе носят предварительный характер и не могут быть детализированными в отношении определенных психических патологий. Проведенный анализ демонстрирует перспективность и необходимость регулярного и многолетнего мониторинга практики фармакотерапии для разработки дифференцированных критериев к выбору антипсихотиков и оптимальных схем терапии. ■

Список литературы находится в редакции



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|------------------------------|----------------------------|--|
| □ Кардиология | □ Акушерство и гинекология | □ Педиатрия (гастроэнтерология) |
| □ Гастроэнтерология | □ Фтизиатрия | □ Педиатрия (догоспитальная помощь) |
| □ Внутренние болезни | □ Клиническая фармакология | □ Педиатрия (кардиология) |
| □ Химиотерапия и антибиотики | □ Стоматология | □ Педиатрия (неврология и нейрогенетика) |

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|----------------------|----------------------------|---------------------|
| □ Кардиология | □ Стоматология | □ Гастроэнтерология |
| □ Внутренние болезни | □ Клиническая фармакология | |

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дедлайн	Дедлайн
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Современные методы лечения головокружения



Мусабаева Ф.А.

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей, г. Алматы

Головокружение представляет собой ощущение движения самого человека или ощущение движения окружающих предметов вокруг него самого.

Причин, вызывающих головокружение, достаточно много, минимум 80, но в 20% случаев возможно сочетание нескольких причин. Физиологически равновесие человека обеспечивается за счет совокупных зрительных, вестибулярных и проприоцептивных сигналов, которые поступают в кору головного мозга. В свою очередь импульсы из коры головного мозга достигают скелетные и глазные мышцы и этим обеспечивают устойчивую позу и нормальное положение глазных яблок. Нарушение потока импульсов от вестибулярных структур в теменную и височную доли вызывает нарушение восприятия движений окружающих предметов или собственного тела. Часто больные принимают нарушение равновесия (пошатывание при ходьбе, неустойчивость) за головокружение. Но эти расстройства возникают в результате органического поражения нервной системы, паркинсонизм, полиневропатии, миелопатии, мозжечковые нарушения и др. Для истинного головокружения характерно ощущение падения, вращения, наклона собственного тела или раскачивания окружающих предметов. Системное головокружение отмечается при поражении периферических и центральных отделов вестибулярной системы. Вестибулярное головокружение носит приступообразный, эпизодический характер. Постоянное головокружение может развиваться при применении препаратов, обладающих ототоксичным действием на вестибулярные рецепторы, при повреждениях лабиринта и вестибулярных волокон VIII пары черепно-мозговых нервов (ЧМН).

Болезнь Меньера – это головокружение, вызванное поражением лабиринта. Болезнь Меньера сопровождается сильным головокружением с тошнотой, рвотой, шумом в ушах, ощущением распирающего и давления в ушах с возможным снижением слуха. Приступ может длиться несколько часов. Практически у всех больных выявляется ротаторный или горизонтальный нистагм (ритмичное непроизвольное движение глазного яблока). При болезни Меньера в результате расширения эндолимфатической системы развивается отек лабиринта. При прогрессировании заболевания возможен разрыв мембраны, отделяющей эндолимфу от перилимфы, что может привести к нарушению слуха и равновесия.

Лабиринтиты (воспаление внутреннего уха) тоже являются одной из причин системного головокружения и нарушения слуха и регрессируют очень медленно – от нескольких недель до нескольких месяцев. Лабиринтиты могут быть как бактериальными (осложнения среднего отита), так и вирусными (при кори, краснухе, гриппе, эпидемическом паротите). Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ) – это наиболее часто встречающийся вид головокружения. Для него характерно возникновение головокружения при быстром или резком изменении положения головы или тела, когда больной находится в горизонтальном положении или при наклоне вперед и при запрокидывании головы назад. Длительность его от нескольких секунд до 1 мин и проходит самостоятельно. Удельный вес ДППГ среди пациентов старше 50 лет составляет 34-41%. Ведущим звеном в механизме патогенеза ДППГ является купулолитиаз (отложение сгустков кристалла карбоната кальция на купуле). Эта желатинозная масса покрывает рецептурную зону полукружного канала лабиринта и повышает чувствительность рецепторов полукружных канальцев.

Вестибулярный нейронит-синдром системного головокружения (острая пе-



риферическая вестибулопатия, вестибулярный неврит). Это продолжительное сильное головокружение, возникающее внезапно и сопровождающееся тошнотой, рвотой, чувством страха и нарушением равновесия. Характерно возникновение нистага, шума и заложенности в ушах. Слух не снижается.

Баротравма – возникает при нырянии, кашле, натуживании. Возможен разрыв мембраны в области овального или круглого отверстий с последующим образованием перилимфатической фистулы, через которую на внутреннее ухо передается изменение давления в области среднего уха. В результате развивается перемежающееся или позиционное вестибулярное головокружение и нейросенсорная тугоухость (тугоухость непостоянная).

Посттравматическое головокружение – при травме могут повреждаться тонкие костные мембраны. После травмы возникает вестибулярное головокружение, сопровождающееся тошнотой, рвотой. Характерен также горизонтальный спонтанный ни-

стагм и нарушение равновесия.

Холеостома – опухоль, которая может развиваться при хроническом бактериальном воспалении внутреннего уха и приводящая к образованию перилимфатической фистулы с последующим появлением системного головокружения и тугоухости. Поражение вестибулярного нерва, сочетанное поражение лабиринта и вестибулокохлеарного (VIII ЧМН) нерва возможно при наркотических, медикаментозных (противоэпилептические, противоревматические, антибактериальные препараты, салицилаты) интоксикациях. После отмены препарата наступает улучшение вестибулярной и слуховой функций. Клиника может начинаться с вестибулярного головокружения, но чаще первым симптомом является снижение слуха.

Поражение ствола головного мозга и других структур задней черепной ямки. Вестибулярное головокружение и нарушение равновесия наблюдаются при развитии инсульта в стволе мозга, а также локализа-

ции инсульта в мозжечке. Острое нарушение кровообращения в вертебро-базиллярной системе помимо вестибулярных расстройств сопровождается нарушениями артикуляции, фонации, глотания и диплопией (двоение в глазах). Головокружение, переходящие нарушения равновесия и координации возможны при стенозе подключичной артерии (субклавиовертебральный симптом). Объемные процессы в задней черепной ямке могут сопровождаться головокружением, позиционным нарушением равновесия, нистагмом.

Головокружение при пароксизмальных состояниях.

Системное головокружение может быть ведущим проявлением эпилептических приступов, если эпилептический очаг вовлекает вестибулярные зоны коры. При этом головокружение сопровождается шумом в ухе, нистагмом, парестезиями в противоположных конечностях. Сознание при этом сужается или нарушается. Очень важна в диагностике ЭЭГ. Головокружение также может быть проявлением базилярной мигрени.

Головокружение при патологии шейного отдела позвоночника. В этих случаях причиной головокружения могут быть патологические импульсы приорецепторов шейных мышц. При этом наблюдается нарушение равновесия, толчки в сторону, головокружения при поворотах головы.

Головокружения у детей. Причиной могут быть парциальные припадки, которые возникают при локализации очага в височных зонах коры. Доброкачественное пароксизмальное головокружение – характерно для раннего детского возраста – от 1 до 3 лет. Приступ может сопровождаться побледнением, потливостью, нистагмом. Возможна тошнота, рвота не отмечается. Вне приступа дети практически здоровы, слух не нарушается.

Диагностика головокружения

На центральную причину указывает сочетание головокружения с нарушением функции ствола мозга (двоение или нарушение чувствительности на лице и в конечностях). Сочетание головокружения с нарушением слуха говорит о периферическом лабиринтном происхождении. Необходимые минимальные исследования: ОАК, уровень глюкозы, ЭКГ, рентгенография шейного отдела позвоночника и общее обследование. Для уточнения уровня поражения вестибулярного анализатора необходима оценка неврологического статуса, отоневрологического статуса, тональная аудиометрия, электрокохлеография, МРТ головного мозга.

Лечение головокружения

Лечение часто носит симптоматический характер. Используются вестибулопатические средства. Для лечения системного головокружения рекомендована антигистаминная терапия, а также транквилизаторы (диа-

зепам, лоразепам) для уменьшения тревожности. Тошноту, рвоту снимает метоклопрамид. При продолжительном приступе проводят дегидратацию (эуфиллин 2,4% 10,0 мл в/в, маннитол 15% 200 мл, в/в диазепам 1,0 мл). Для лечения и профилактики успешно применяются бетагистины, которые имеют структурное сходство с гистамином и увеличивают высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний, улучшают кровоснабжение внутреннего уха. Препарат Вестинорм® (бетагистин) является агонистом H_1 - и антагонистом H_3 -рецепторов, расположенных во внутреннем ухе и вестибулярных ядрах центральной нервной системы (ЦНС). Стимулируя постсинаптические H_1 -рецепторы, он увеличивает выброс гистамина, а благодаря блокированию H_3 -рецепторов угнетается захват гистамина, в результате чего его действие продлевается. Вестинорм®, действуя на постсинаптические H_1 -рецепторы, проявляет следующие эффекты:

- расширяет сосуды;
- улучшает микроциркуляцию и метаболический обмен;
- увеличивает проницаемость капилляров;
- уменьшает эндолимфатический отек;
- нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке;
- усиливает кровоток в базиллярной артерии.

Действие препарата Вестинорм® на постсинаптические H_3 -рецепторы оказывает регулирующийся эффект на высвобождение гистамина и некоторых других нейромодуляторов из нервных клеток.

Таким образом, Вестинорм® способствует восстановительным процессам в ЦНС; снижает возбудимость нервных клеток медиального вестибулярного ядра; тормозит развитие нежелательных потенциалов действия

в вестибулярном нерве, которые участвуют в формировании ощущения головокружения; снижает импульсную активность вестибулярных рецепторных нейронов; вызывает вазодилатацию во внутреннем ухе, улучшая кохлеарный кровоток; стимулирует кровоток в вертебробазилярном бассейне.

Терапевтический эффект препарата Вестинорм® у больных с инсультом базируется на нормализации возбудимости вестибулярных ядер ствола головного мозга путем ингибирования спонтанной и вызванной импульсации от H_3 -рецепторов нейронов центральной и периферической вестибулярных систем, так как препарат обладает нейромодулирующим действием.

Кроме этого, бетагистин (Вестинорм®) увеличивает регионарный кровоток в задних и передних отделах полушарий головного мозга; улучшает когнитивную функцию у пожилых больных; улучшает кровообращение в сосудах вертебробазилярного и каротидного бассейнов; уменьшает отек мозга в острый период инсульта.

Влияние препарата Вестинорм® на функциональное состояние ЦНС проявляется увеличением линейной систолической скорости кровотока в экстракраниальных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов и гармонизацией биоэлектрической активности мозга.

Препарат рекомендуется в суточной дозе 24-48 мг 3 раза в день для взрослых. Назначается длительно, так как не вызывает привыкания, не обладает седативным и токсическим действием, не влияет на уровень АД и ЧСС. Длительное применение бетагистина может приостановить прогрессирование заболевания. ■

Список литературы находится в редакции

Вестинорм

Бетагистин

Держись
уверенно !



Для лечения
головокружения

РК-ЛС-5 № 017887 от 06.05.2011
РК-ЛС-5 № 017888 от 06.05.2011
РК-ЛС-5 № 017889 от 06.05.2011
Разрешение № 3705 от 30.10.2012

Мы для Вас и Вашего здоровья!

Фармак®

Эффективность комплексной терапии пациентов с нейро–мышечным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом позвоночника



Кайшибаев Н.С., Хасенова Г.П., Жумагулова К.Г.,
Жиенбаева Б.С., Кайшибаева Г.С.

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей
Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева, г. Алматы

Одной из частых причин обращения пациентов к врачу остается боль в нижней части спины, в большинстве случаев причиной которой являются дегенеративно–дистрофические заболевания позвоночника, которые обнаруживаются у 90–95% взрослого населения. При лечении хронической боли возникают проблемы из-за того, что она не всегда коррелирует с патологией структур позвоночника [1, 2, 3].

К сожалению, в настоящее время широкий спектр препаратов и методов лечения не могут гарантировать пациентам наиболее эффективный из них. Поэтому ученые разных специальностей постоянно ведут поиск новых возможностей для лечения хронической боли вертеброгенного генеза.

В последнее время заслуживает внимания применение хондропротекторов при хроническом болевом синдроме как потенциальных анальгетиков с противовоспалительным действием и высокой степенью безопасности. Хорошо изучена эффективность этих средств в лечении патологии суставов [4], тогда как в лечении хронической боли в спине они используются значительно реже [5].

За последние годы опубликовано несколько исследований об эффективности инъекционного препарата из экстракта морских организмов при остеоартрозе и болях в спине [6, 7].

Данный оригинальный инъекционный препарат, представляющий собой экстракт из четырех морских рыб, который содержит гликозаминогликаны, в том числе гиалуроновую кислоту, хондроитина сульфат, дерматансульфат, кератан сульфат. Препарат обладает хондропротектор-

ным и противовоспалительным эффектом, быстрым анальгезирующим действием, регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Протеогликаны, входящие в его состав, оказывают трофическое действие и обладают замещающим эффектом, достоверно увеличивая показатели магнитно-резонансной томографии (МРТ), гидрофильности, высоты хряща и однородности костной ткани.

В открытом многоцентровом исследовании по оценке эффективности и безопасности препарата у пациентов с вертеброгенной цервикобрахиалгией продемонстрирована его способность снижать выраженность болевого синдрома, увеличивать подвижность в шейном отделе позвоночника и плечевом суставе [8]. В целом, положительный результат отмечен у 82% больных, при этом обезболивающий эффект проявился уже в течение первых 2-недель после начала лечения. В специальном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по применению препарата при хронической люмбоишиалгии также была продемонстрирована его высокая эффективность [9].

В связи с этим у пациентов с нейро–мышечным болевым синдромом при остеохондрозе поясничного от-

дела позвоночника нами проведено клиническое исследование эффективности препарата из экстракта морских организмов методом трансдермального электрофореза в смежные паравертебральные зоны в дозировке 1,0 мл в 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Цель исследования

Оценить эффективность препарата из экстракта морских организмов в комплексном лечении пациентов с нейро–мышечным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, и сравнить результаты терапии в контрольной и основной группах с учетом комплекса медикаментов.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов – 27 женщин, 33 мужчины, средний возраст $55,1 \pm 10,2$ года. Все пациенты были разделены на 2 равнозначные группы. В контрольную группу вошли 13 женщин, 17 мужчин, которым была назначена базовая терапия (НПВП, миорелаксанты, витаминотерапия), физиолечение, кинезитерапия, массаж поясницы. В основную группу вошли 14 женщин, 16 мужчин, которым наряду с

вышеуказанным комплексом лечения проводилась физиотерапия методом трансдермального электрофореза препарата из экстракта морских организмов в смежные паравerteбральные зоны в дозировке 1,0 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней. У пациентов обеих групп до и после завершения курса лечения оценивались клинико-неврологический статус, интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), двигательная активность поясничного отдела позвоночника и нижних

конечностей по модифицированному варианту шкалы Вадделя, а также эффективность терапии по шкале общего клинического впечатления.

Для подтверждения диагноза всем пациентам до лечения проводились МРТ (КТ) или рентгенография поясничного отдела позвоночника в 2-х проекциях.

Результаты и обсуждение

До лечения клинико-неврологическая характеристика пациентов с нейро-мышечным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, в контрольной и основной группах после лечения ($P \pm m\%$)

мом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, в контрольной и основной группах была приблизительно одинаковой. Болевой синдром и болезненность паравerteбральных точек отмечены у всех пациентов в обеих группах – 60 (100%). Дефанс мышц поясницы выявлен у 23 (38,3% \pm 6,28) пациентов в контрольной группе, у 24 (40% \pm 6,32) – в основной. Анталгическая поза в контрольной группе была отмечена у 7 (11,7% \pm 4,15) пациентов, в основной – у 5 (8,3% \pm 3,56). Со ско-

Таблица 1. Клинико-неврологическая характеристика симптомов и синдромов у пациентов с нейро-мышечным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, в контрольной и основной группах после лечения ($P \pm m\%$)

№ п/п	Симптомы, синдромы	Контрольная группа		Основная группа	
		После лечения	Регресс	После лечения	Регресс
1	Болевой синдром	15 (25% \pm 5,6)	-15 (25% \pm 5,6)	5 (8,3% \pm 3,56)	-25 (41,7% \pm 6,37)
2	Дефанс мышц	13 (21,7% \pm 5,32)	-10 (16,7% \pm 4,8)	5 (8,3% \pm 3,56)	-19 (31,7% \pm 6,0)
3	Анталгическая поза	2 (3,3% \pm 2,31)	-5 (8,3% \pm 3,56)	-	-5 (8,3% \pm 3,56)
4	Сколиоз	2 (3,3% \pm 2,31)	-10 (16,7% \pm 4,8)	-	-10 (16,7% \pm 4,8)
5	Болезненность паравerteбральных точек	15 (25% \pm 5,6)	-15 (25% \pm 5,6)	5 (8,3% \pm 3,56)	-25 (41,7% \pm 6,37)
6	Иррадиация боли в нижнюю конечность	2 (3,3% \pm 2,31)	-3 (5% \pm 2,81)	-	-4 (6,7% \pm 3,23)
7	Симптомы натяжения нервных стволов	15 (25% \pm 5,6)	-8 (13,3% \pm 4,38)	5 (8,3% \pm 3,56)	-17 (28,3% \pm 5,82)
8	Снижение или оживление коленных и ахилловых рефлексов	13 (21,7% \pm 5,32)	-6 (10% \pm 3,87)	5 (8,3% \pm 3,56)	-12 (20% \pm 5,16)
9	Чувствительные расстройства	2 (3,3% \pm 2,31)	-4 (6,7% \pm 3,23)	1 (1,7% \pm 1,67)	-6 (10% \pm 3,87)

Таблица 2. Шкала оценки двигательной активности поясничного отдела позвоночника и нижних конечностей Вадделя (WaddelG.) у пациентов с нейро-мышечным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, в контрольной и основной группах до и после лечения

№ п/п	Показатели двигательной активности	Контрольная группа		Основная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Угол сгибания поясничного отдела	1,33	1,47	1,93	2,33
2	Угол разгибания поясничного отдела	1,47	1,47	1,93	2,33
3	Угол бокового наклона вправо	1,67	1,67	2	3,07
4	Угол бокового наклона влево	1,67	1,67	2	3,07
5	Угол подъема выпрямленной правой ноги	1,17	1,17	1,47	2,33
6	Угол подъема выпрямленной левой ноги	1,17	1,17	1,47	2,33
7	Напряжение паравerteбральных мышц	0,87	0,9	1,17	1,93
8	Выраженность сколиоза	0,5	0,61	0,9	1,67
9	Способность удерживать на весу обе выпрямленные ноги	0,3	0,37	0,87	1,47
10	Усаживание в постели из положения лёжа	0,73	0,73	1,13	2
	Всего	10,88	11,23	14,87	22,53

лиозом в контрольной группе было 12 ($20\% \pm 5,16$) пациентов, в основной – 10 ($16,7\% \pm 4,82$). 5 ($8,3\% \pm 3,56$) пациентов в контрольной группе и 4 ($6,7\% \pm 3,28$) в основной жаловались на иррадиацию болей в нижние конечности. Симптомы натяжения нервных стволов в контрольной группе отмечены у 23 ($38,3\% \pm 6,28$) пациентов, в основной – у 22 ($36,7\% \pm 6,22$). Снижение или оживление коленных и ахилловых рефлексов было у 19 ($31,7\% \pm 6,01$) пациентов в контрольной группе и у 17 ($28,3\% \pm 5,82$) – в основной. Чувствительные расстройства выявлены в обеих группах соответственно – у 6 ($10\% \pm 3,87$) и 7 ($11,7\% \pm 4,15$) пациентов.

После завершения курса лечения регресс клинко-неврологической симптоматики значительно отличался в основной группе по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Для оценки двигательной активности поясничного отдела позвоночника и нижних конечностей заполнялся модифицированный вариант шкалы Вадделя (Waddel G.) (табл. 2).

Согласно данным, представленным в табл. 2, у пациентов с нейро-мышечным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, в основной группе после завершения курса лечения результаты были лучше, чем у пациентов в контрольной группе. Суммарный показатель в контрольной группе до лечения был 10,88 баллов, после завершения курса лечения – 14,87; в основной группе до лечения – 11,23 баллов, после лечения – 22,53. Если показатель по шкале Вадделя в контрольной группе после лечения увеличился приблизительно в 1,4 раза, то в основной группе этот показатель вырос в 2 раза.

Для оценки интенсивности болевого синдрома пациентами до и после завершения курса лечения самостоятельно заполнялись карты визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в мм (диаграмма 1).

Согласно данным, представленным в диаграмме 1, до лечения показатель интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ был приблизительно одинаковым – $85,4 \pm 5,13$ и $87,3 \pm 5,41$ мм соответственно. После завершения курса лечения в

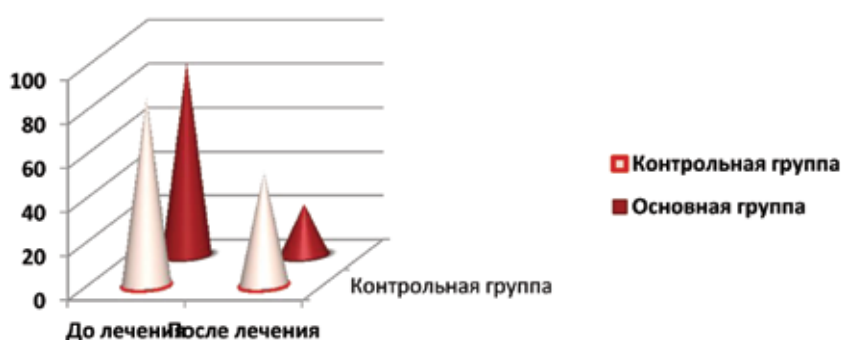


Диаграмма 1. Показатели по шкале ВАШ у пациентов с нейро-мышечным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, в контрольной и основной группах до и после лечения

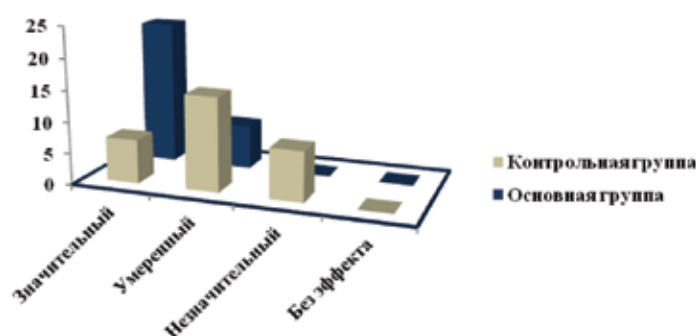


Диаграмма 2. Эффективность лечения по шкале общего клинического впечатления у пациентов с нейро-мышечным болевым синдромом при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника в контрольной и основной группах после лечения

основной группе, где пациентам в комплексном лечении применялся трансдермальный электрофорез препарата из экстракта морских организмов в смежные паравертебральные зоны поясничной области, этот показатель ($23,1 \pm 6,57$ мм) был значительно ниже, почти в два раза, в сравнении с контрольной группой ($51,7 \pm 7,81$ мм).

Согласно данным шкалы общего клинического впечатления в основной группе пациентов, которым проводилась комплексная терапия с включением трансдермального электрофореза препарата из экстракта морских организмов в смежные паравертебральные зоны поясничной области, чаще наблюдался значительный эффект от лечения (у 23 пациентов) и реже – умеренный (у 7 пациентов), в то время как, в контрольной группе чаще наблюдался умеренный эффект от лечения – 15 пациентов, у 7 пациентов – значительный и у 8 – незначительно выраженные эффекты (диаграмма 2).

Выводы

На основании результатов проведенного исследования у пациентов с нейро-мышечным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, следует, что положительная динамика неврологической симптоматики, увеличение двигательной активности поясничного отдела позвоночника и нижних конечностей, снижение интенсивности болевого синдрома и значительная эффективность от проведенной терапии всецело зависели от сочетания базовой терапии (НПВП, миорелаксанты, витаминотерапия) и метода введения препарата из экстракта морских организмов (трансдермальный электрофорез препарата из экстракта морских организмов в смежные паравертебральные зоны в дозировке 1,0 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней). ■

Список литературы находится в редакции

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Журнал освещает современные подходы в диагностике, лечении, профилактике заболеваний, результаты научных исследований, оригинальные статьи, лекции, литературные обзоры, интервью с видными деятелями медицины.

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



ИЗДАНИЯ 2013 ГОДА:

АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)
КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)
УРОЛОГИЯ (2 журнала/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055-Ж

Лечение больных с хронической ишемией мозга различного генеза препаратом Галидор



Нургужаев Е.С., Митрохин Д.А., Избасарова А.Ш.,
Тулеушова А.Ш., Дусекеева П.М.
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из ведущих причин смерти и стойкой утраты трудоспособности в большинстве стран мира, в том числе и в Казахстане. Заболеваемость патологии системы кровообращения в нашей стране за 2009 г. составила 2273.1 на 100 тыс. населения, что превышает показатели заболеваемости за 2008 г. (Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2009 г). Из них заболеваемость цереброваскулярными болезнями составляет 190,8 новых случаев на 100 тыс. населения. Лечение цереброваскулярной недостаточности требует комплексного подхода в использовании лекарственных средств. С одной стороны, необходимо медикаментозное воздействие на систему гемостаза, вазодилатацию и метаболические процессы, с другой – возрастает необходимость особого контроля применения препаратов для избегания риска развития «синдрома обкрадывания» с углублением перфузионного дефицита (Maklari H Tratamento da insuficiencia vascular cerebral com Benciclan/Folha Medica, 1974, 68 (2), 191–194). При нарушении гемодинамических процессов желательно использовать препараты, не вызывающих гиперперфузию, «обкрадывание» и ортостатическую гипотонию. ХИМ характеризуется прогрессирующей недостаточностью мозгового кровоснабжения, которая приводит к развитию диффузного и очагового поражения мозговой ткани с постепенно нарастающей дисфункцией головного мозга. Это сопровождается различными клиническими проявлениями, ухудшающими состояние и качество жизни больных. Одним из наиболее частых проявлений цереброваскулярной патологии является головокружение, которое занимает по частоте встречаемости второе место после головной боли. Головокружение также наиболее часто встречается и при вертебрально-базилярной недостаточности. Учитывая актуальность цереброваскулярной патологии в Казахстане и прогрессивный рост заболеваемости необходимо оптимизировать лечебную тактику.

К препаратам, улучшающим мозговое кровообращение, относится бенциклан фумарат (Галидор, компании «Эгис»). Бенциклан имеет многонаправленный механизм действия, обусловленный блокадой фосфодиэстеразы, антисеротониновым действием, кальциевым антагонизмом.

Целью настоящего исследо-

вания явилось определение эффективности препарата Галидор (бенциклан фумарат) в лечении головокружения у больных с ХИМ 1-2 стадии и явлениями вертебрально-базилярной недостаточности (ХИМ 1-2 стадии с ВБН).

Материал и методы

Под нашим наблюдением на-

ходились 6357 больных с ХИМ 1-2 стадии различного генеза. Среди них 2834 (44,6%), мужчин и 3523 (55,4%) женщин. Средний возраст всех больных составлял 53,2±8,1 года. У больных с ХИМ этиологическим фактором была артериальная гипертензия, атеросклероз или их сочетание, а также сахарный диабет. Мето-

дом генерации случайных чисел была сделана выборка 723 больных из общего массива (6357 пациентов), в комплексном лечении которых использовался препарат Галидор (бенциклан фумарат). Обладая достаточно выраженным вазодилатирующим действием, препарат способствует снижению тонуса гладкомышечной мускулатуры внутренних органов и сосудов, что связано с изменением работы ионных насосов в клетках сосудистой стенки. Галидор оказывает ингибирующее воздействие на фосфодиэстеразу, аденилатциклазу, модулирует активность аденозиновых рецепторов, в терапевтических дозах повышает деформируемость эритроцитов – один из значимых факторов, определяющих состояние микроциркуляции и газообмена. Сосудорасширяющий эффект Галидора реализуется селективно, в основном в отношении церебральных артерий, при этом его действие на системное АД очень умеренное. Галидор также обладает мягким седативным действием.

Больные получали Галидор по 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 1 месяца. Исключался прием препаратов, способных оказывать выраженное воздей-

ствие на церебральную гемодинамику. Критерием включения больных в исследование являлось наличие головокружения, головной боли и шума в ушах на фоне хронической сосудисто-мозговой недостаточности 1 и 2 стадий с вертебро-базиллярными проявлениями. Из исследования были исключены пациенты с периферическими головокружениями и поражением вестибулярного аппарата. Длительность головокружения в среднем была около 5 лет ($5,2 \pm 2,3$ года). Всем больным назначались по показаниям гипотензивные, нейропротекторные и коронаролитические средства. Диагноз ХИМ устанавливали на основании анамнестических, общепринятых клинических и лабораторных данных, в том числе прогрессирующего нарастания когнитивных нарушений (снижение памяти, внимания, интеллекта), постепенного нарастания психо-эмоциональных расстройств, нарушений координации движений. В неврологическом статусе у всех больных выявлялась мелкоочаговая симптоматика (пирамидные, глазодвигательные, координаторные расстройства). Всем больным через каждые 7-10 дней проводился 3-кратный неврологиче-

ский осмотр с выявлением жалоб больных на головную боль, головокружение, шум в ушах, фиксировался уровень артериального давления. Степень выраженности этих проявлений определялась по 3-балльной шкале. Отсутствие жалоб оценивалось в 0 баллов, значительная выраженность симптомов – в 3 балла.

На основании проведенного клинико-неврологического осмотра наиболее частыми жалобами у всех больных были: головная боль, быстрая утомляемость и головокружение (табл. 1), отмечались также когнитивные и психо-эмоциональные расстройства с легкими очаговыми неврологическими симптомами.

В неврологическом статусе у обследованных больных были выявлены изменения чувствительности различной локализации ($18,1 \pm 1,4\%$ пациентов), неуверенность в выполнении пальце-носовой ($14,1 \pm 1,3\%$ больных) и пяточно-коленной пробы ($12,2 \pm 1,2\%$ пациентов). При осмотре пациентов и выявлении субъективной симптоматики у большинства больных чаще всего отмечались жалобы на головную боль, головокружение и шум в ушах или голове.

Таблица 1. Частота неврологических симптомов у больных с ХИМ и ВБН ($P \pm m\%$)

Основные клинические проявления		До лечения	После лечения
1.	Головная боль	$89,1 \pm 1,2$	$37,0 \pm 0,6^*$
2.	Быстрая утомляемость и снижение работоспособности	$87,0 \pm 1,3$	$34,1 \pm 0,6^*$
3.	Нарушение памяти и внимания	$52,0 \pm 1,9$	$33,8 \pm 0,6$
4.	Эмоциональная лабильность и раздражительность	$52,0 \pm 1,9$	$17,1 \pm 0,5^*$
5.	Нарушение сна	$50,1 \pm 1,9$	$14,2 \pm 0,4$
6.	Легкая пирамидная недостаточность	$43,0 \pm 1,8$	$34,1 \pm 0,6$
7.	Наличие нистагма	$37,1 \pm 1,8$	$31,0 \pm 0,5$
8.	Неустойчивость в позе Ромберга	$39,0 \pm 1,8$	$21,0 \pm 0,5$
9.	Симптом орального автоматизма	$29,0 \pm 1,7$	$28,0 \pm 0,6$
10.	Тремор пальцев рук	$27,0 \pm 1,7$	$20,0 \pm 0,5$

* – достоверность $P > 0,001$

Таблица 2. Степень выраженности субъективных проявлений при лечении больных с ХИМ и ВБН ($P \pm m$)

Симптомы проявлений	1 визит	2 визит	3 визит
Головная боль	2,4 \pm 0,6	1,5 \pm 0,7	0,9 \pm 0,8
Головокружение	2,0 \pm 0,7	1,1 \pm 0,8	0,6 \pm 0,7
Шум в ушах или голове	1,7 \pm 0,9	0,9 \pm 0,9	0,5 \pm 0,8

При балльной оценке степени выраженности головной боли выявлено, что к заключительному дню приема Галидора происходит достоверное снижение уровня выраженности головной боли, то же самое можно отметить про головокружение и шум в ушах (табл. 2)

В результате лечения у большинства больных, получавших Галидор, произошло субъективное улучшение самочувствия, уменьшилось число жалоб на головную боль, головокружение, пошатывание при ходьбе, шум и звон в ушах, нарушение слуха и др. Отмечалась хорошая переносимость Галидора, ни у одного из пациентов не были зарегистрированы клинически значимые побочные эффекты, которые могли бы потребовать отмены препарата. У подавляющего большинства пациентов (93,0 \pm 0,3%) появилось ощущение спокойствия, улучшилась память, повысилась умственная работоспособность.

Проведенное нами исследование показало, что применение Галидора у больных с жалобами на головокружение снижает их частоту и интенсивность, что подтверждается положительной неврологической динамикой. После проведенного лечения отмечается улучшение клинико-неврологических показателей. По нашим наблюдениям эффективность препарата значительно выше у больных с более коротким анамнезом жалоб на головокружение и более молодым возрастом.

Как правило, головокружения различного генеза сопровождаются комплексом вегетатив-

Таблица 3. Частота и степень выраженности СВД у больных ХИМ с ВБН до и после лечения ($P \pm m$ %)

Выраженность СВД	До лечения	После лечения
слабая	10,1 \pm 0,4	7,0 \pm 0,3*
умеренная	35,1 \pm 0,6	13,8 \pm 0,4*
выраженная	54,8 \pm 0,6	31,0 \pm 0,6*
всего СВД	100	51,8 \pm 0,6

* – достоверность $P > 0,001$

Таблица 4. Влияние проведенного лечения на состояние вегетативного тонуса у больных с ХИМ и ВБН ($P \pm m$ %)

Вегетативный тонус	До лечения	После лечения
Эйтония	10,4 \pm 0,4	27,6 \pm 0,6*
Симпатикотония	54,2 \pm 0,6	44,8 \pm 0,6*
Парасимпатикотония	35,4 \pm 0,6	27,6 \pm 0,6*

* – достоверность $P > 0,001$

ных расстройств, поэтому нами также было изучено влияние Галидора на частоту синдрома вегетативной дистонии (СВД) и вегетативный тонус у больных с ХИМ и ВБН. В табл. 3 представлены данные о частоте синдрома вегетативной дистонии до и после лечения.

Полученные данные свидетельствуют, что у больных с ХИМ при применении Галидора отмечается выраженный эффект в виде уменьшения числа пациентов как с умеренной, так и с выраженной степенью СВД.

Лечение больных с ХИМ и ВБН приводит к улучшению показателей вегетативного тонуса по индексу Кердо, заметному снижению случаев с преобладанием симпатического и парасимпати-

ческого тонуса, по сравнению с показателями, полученными в начале курса лечения (табл. 4).

Таким образом, применение Галидора в комплексной терапии больных с хронической ишемией мозга 1-2 стадии и явлениями вертебрально-базилярной недостаточности показало высокую терапевтическую эффективность по данным клинико-неврологического и вегетологического обследования, о чем свидетельствует положительная объективная и субъективная неврологическая симптоматика, а также выраженность и частота синдрома вегетативной дистонии и вегетативного тонуса. ■

Список литературы находится в редакции



Галидор®

БЕНЦИКЛАН

Таблетки 100 мг
Раствор для инъекций 50 мг/2 мл

Лечение нарушений мозгового кровообращения Комбинированное сосудорасширяющее и антиагрегантное действие

Галидор® (Halidor) (бенциклан) таблетки для приема внутрь, раствор для внутримышечного или внутривенного (после разведения) введения, а также для инфузии.

Код АТС: C04A X11. Прочие периферические вазодилататоры.

Показания к применению

• Сосудистые заболевания:

болезнь Рейно, другие заболевания периферических сосудов, сопровождающиеся акроцианозом и спазмом сосудов, а также состояния, вызванные окклюзией артерий.

в качестве компонента комплексной терапии нарушений мозгового кровообращения

• Устранение спазма внутренних органов:

желудочно-кишечные заболевания: гастроэнтериты различной этиологии (особенно инфекционные), инфекционные и воспалительные колиты, функциональные заболевания толстого кишечника, тенезмы, послеоперационный метеоризм, холецистит, желчнокаменная болезнь, состояние после холецистэктомии, нарушения моторики при дискинезии сфинктера Одди, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с другими лекарственными препаратами.

• Урологические синдромы:

тенезмы мочевого пузыря, дополнительная терапия мочекаменной болезни (в сочетании с анальгетиками при почечной колике), подготовка к инструментальным методам исследования

Способ применения и дозы

Сосудистые заболевания: введение путем инфузии в суточной дозе 200-300мг, разделенной на 2-3 инфузии; инфузию следует производить медленно примерно в течение 1 часа. Затем перевод на прием по 1 таблетке 3 раза в день; в тяжелых случаях - до 2 таблеток 3 раза в день.

Устранение спазма внутренних органов: при острых формах заболевания вводят внутривенно медленно 2-4 ампулы препарата, разведенного физиологическим раствором до 10-20мл или 50мг внутримышечно. Для поддерживающей терапии по 1 таблетке 3 раза в день в течении 3-4 недель, затем по 1 таблетке 2 раза в день до исчезновения симптомов заболевания.

Побочные действия

-сухость во рту, боль в желудке, чувство сытости, тошнота, рвота;

-спорадическое беспокойство, головная боль, головокружение, нарушение походки, тремор, сонливость, нарушение сна, снижение памяти, иногда преходящая спутанность сознания, галлюцинации;

-тонические и клонические судороги при значительной передозировке;

возможно: предсердная или желудочковая тахикардия (особенно при совместном введении с другими проаритмогенными препаратами)

аллергические реакции;

-преходящее повышение активности печеночных ферментов, лейкопения;

-общее недомогание, увеличение веса тела, тромбоз (при внутривенном введении)

Противопоказания Повышенная чувствительность к активному или другому компоненту препарата; тяжелая дыхательная, почечная или печеночная недостаточность декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, предсердно-желудочковая блокада; эпилепсия, различные формы спазмофилии; недавно перенесенный инсульт; черепно-мозговая травма за последние 12 месяцев; беременность и период лактации (относительное противопоказание); детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия Следует соблюдать осторожность при комбинации со следующими средствами: анестетиками и седативными; симпатомиметиками; средствами, снижающими содержание калия в крови, хинидином; препаратами наперстянки; бета-адреноблокаторами; блокаторами кальциевых каналов и другими антигипертензивными препаратами; аспирином.

Особые указания При длительной терапии рекомендуется регулярное проведение лабораторных исследований (не реже 1 раза в 2 месяца).

Следует воздерживаться от парентерального введения препарата пациентам при снижении функции сердечно-сосудистой системы, с дыхательной недостаточностью, предрасположенным к коллапсу, а также с гипертрофией предстательной железы и задержкой мочи (степень задержки повышается при расслаблении мышц мочевого пузыря). Места инъекций следует периодически менять, так как препарат может вызвать повреждение эндотелия сосудов и тромбоз.

В период лечения необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия отпуска из аптек. Отпускается по рецепту.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией.



ОАО ЭГИС (Венгрия) Представительство в Республике Казахстан
050060, г. Алматы, ул. Жарокова, 286 г
тел.: (727) 247-63-33, 247-63-34, факс (727) 247-61-41

Разрешение № 3367 от 28.04.2012 до 24.06.2015
РК-ЛС-5-№016346 от 22.07.2010г
РК-ЛС-5-№016242 от 24.06.2010г

Мелоксикам (мовалис) в практике врача



Корсакова Ю.Л., Бадокин В.В.

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ежедневно назначаются врачами для лечения различных патологических состояний. Однако, несмотря на их высокую противовоспалительную и анальгетическую эффективность, вопросы безопасности терапии являются наиболее важными при применении этих препаратов. Мелоксикам занимает особое место среди НПВП, отвечает всем требованиям, предъявляемым к этой группе лекарств, и характеризуется хорошей переносимостью, что доказано многочисленными клиническими исследованиями.

Среди лекарственных средств, нашедших применение в практике врача, особое место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они способны предотвращать развитие воспаления, снижать его интенсивность, а также оказывают прямое анальгезирующее и антипиритическое действие. НПВП применяют при болевом синдроме, обусловленном различными патологическими процессами. Их широко используют для лечения большого круга воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, микрокристаллических артропатий, диффузных заболеваний соединительной ткани, болезней внесуставных мягких тканей, большой группы заболеваний, сопровождающихся болями в нижней части спины, некоторых заболеваний костей.

Первый НПВП – ацетилсалициловая кислота – синтезирован в 1893 г., а в середине XX столетия появился первый несалицилатный НПВП – индометацин, производное индолуксусной кислоты. Со временем были созданы и другие препараты, относящиеся к этому классу: производные арилуksусной (диклофенак), индолуксусной (метиндол), инденуксусной (сулиндак), пропионовой (ибупрофен, кетопрофен) кислот, дериваты пропионовой кислоты (напроксен, флугалин), а

также производные эноликоновой кислоты (пироксикам, эразон, лорноксикам, мелоксикам), сульфонамиды (нимесулид) и целекоксиб.

В основе действия НПВП лежит способность подавлять биосинтез простагландинов. Как известно, простагландины являются медиаторами воспалительных реакций, способствуют локальному расширению сосудов, развитию отека и экссудации, сенсibilизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину и брадикинину) и снижают порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров к действию пирогенов. В то же время простагландины регулируют моторику кишечника, секрецию желудочного сока, влияют на агрегацию тромбоцитов, микроциркуляцию и тонус сосудов, на функцию почек, секрецию желудочного сока и трофику слизистой оболочки желудка, а также контролируют свертывание крови, метаболизм кости, рост и развитие нервов, заживление ран, иммунные реакции и др. [1, 2].

НПВП не только оказывают позитивное лечебное действие, но и имеют довольно большой спектр нежелательных побочных эффектов, что обусловлено их способностью угнетать синтез лейкотриенов, влиять на образование супероксидных радикалов и высвобождение

лизосомальных ферментов, активацию клеточных мембран, агрегацию и адгезию нейтрофилов, функцию лимфоцитов. Среди таких эффектов наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные нарушения, которые могут проявляться диспепсией, развитием эрозивного гастрита и дуоденита, образованием язв и их прободением, желудочно-кишечными кровотечениями. Кроме того, НПВП обладают нефротоксичностью, что может приводить к снижению клубочковой фильтрации, появлению периферических отеков, развитию интерстициального нефрита, и гепатотоксичностью, что сопровождается токсическим гепатитом с синдромом цитолиза. Прием НПВП способствует задержке жидкости и развитию сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, влияет на метаболизм клеток мозга. К числу нежелательных явлений, наблюдающихся на фоне лечения этими препаратами, относятся гематологические нарушения, вплоть до тяжелой цитопении, торможение агрегации тромбоцитов и повышение риска развития кровотечений, аллергические реакции и бронхообструктивный синдром («аспириновая» астма), что связано с их влиянием на продукцию лейкотриенов.

При назначении НПВП особое внимание следует уделять выявлению факторов риска развития

побочных явлений, к которым относятся пожилой возраст, наличие в анамнезе патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний печени и почек. Кроме того, прием высоких доз НПВП, комбинированная терапия НПВП с глюкокортикоидами, низкими дозами аспирина или непрямыми антикоагулянтами могут способствовать появлению различных осложнений.

Для НПВП характерны как общие (групповые), так и индивидуальные особенности, связанные с их химической формулой, особенностью метаболизма в организме, фармакокинетикой, селективностью к циклооксигеназе (ЦОГ), терапевтической активностью. Как известно, более высокой безопасностью обладают селективные ингибиторы ЦОГ 2, хотя противовоспалительная активность этих препаратов в целом ниже, чем традиционных НПВП.

Выдвинута концепция, согласно которой эффективность и безопасность НПВП связаны с избирательным подавлением ЦОГ 2. Благодаря появлению препаратов, преимущественно воздействующих на ЦОГ 2, удалось добиться снижения числа побочных реакций НПВП. Было синтезировано большое количество НПВП с такой направленностью. Они делятся на две группы: 1) препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ 2 и 2) специфические ингибиторы ЦОГ 2 (коксибы). К первым относится мелоксикам, ко вторым – целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, лумиракоксиб и другие коксибы [2].

Одним из препаратов, положительно влияющим на воспалительные процессы и выраженность болевого синдрома, обладающим антипиретической активностью, является мелоксикам (мовалис), производное эноликоновой кислоты. Более 99% мелоксикама связывается с белками, причем 40-50% его концентрации в плазме определяется в синовиальной жидкости, что позволяет активно воздействовать на воспалительный процесс в тканях сустава. Период полувыведения



данного препарата составляет 20 ч, что позволяет однократно вводить его на протяжении суток. Мелоксикам выводится из организма через кишечник и почки примерно в равной пропорции [3]. Он реже вызывает нежелательные явления со стороны ЖКТ, чем диклофенак [4], пироксикам [5] и напроксен [6]. Хотя мелоксикам ингибирует тромбосан А, тем не менее это воздействие недостаточно для влияния на функцию тромбоцитов.

Препарат обладает кумулятивным свойством: максимальная концентрация достигается на 3-5-й день приема. Для более быстрого достижения лечебного эффекта целесообразно проводить так называемую ступенчатую терапию, которая заключается во внутримышечном введении 15 мг мелоксикама в первые 3 дня, после чего больного переводят на пероральный прием препарата [7]. Как при пероральном, так и при внутримышечном пути введения мелоксикам не взаимодействует с другими препаратами, включая цитостатики, гипотензивные средства, диуретики, сердечные гликозиды, β -блокаторы и др., что имеет большое значение при лечении больных с сопутствующими заболеваниями.

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) эффективность и безопасность мелоксикама тщатель-

но изучены. В 2001 г. был представлен детальный анализ полученных данных, основанных на анализе 2084 больных с различными заболеваниями, леченных мелоксикамом. Группу контроля составили 13 080 пациентов, принимавших другие НПВП, 1397 – плацебо [8]. Достаточно высокая клиническая эффективность мелоксикама наблюдается у больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), остеоартрозом (ОА). По данным Европейского многоцентрового плацебо-контролируемого исследования, мелоксикам показал более высокую противовоспалительную эффективность по сравнению с плацебо у больных РА [9]. При проведении долгосрочных РКИ, в которых сравнивали эффективность различных доз мелоксикама, диклофенака, напроксена и плацебо у больных РА, был получен аналогичный результат [6, 10]. На фоне терапии мелоксикамом улучшение наступало спустя 2 нед после начала лечения и сохранялось в течение 18 мес. Так, интенсивность боли в суставах (ВАШ, мм) снизилась в 2 раза и спустя 1,5 года после начала терапии оставалась на таком же уровне. На фоне приема 7,5 и 15 мг мелоксикама динамика всех изучаемых параметров была более выраженной, чем при применении плацебо, а при лечении диклофена-

ком положительная динамика выявлена только по 3 из 5 параметров. По эффективности мелоксикам не уступал таким традиционным НПВП, как диклофенак, напроксен и пироксикам.

Назначение НПВП – важнейший компонент терапии АС, так как эти препараты воздействуют на два основных проявления заболевания – боль и ригидность. Хорошие результаты лечения мелоксикамом получены у больных АС в долгосрочном 12-месячном исследовании. Терапевтическая активность мелоксикама в дозе 15 мг была сопоставима с таковой 20 мг пироксикама. Повышение дозы до 22,5 мг/сут не сопровождалось нарастанием противовоспалительного и обезболивающего действия препарата. В отличие от пироксикама мелоксикам способствовал улучшению функционального индекса Доуэда [3, 11]. Мелоксикам в дозе 15 мг/сут входит в список рекомендуемых ASAS препаратов для лечения АС [12].

Атака подагрического артрита, как известно, сопровождается выраженным болевым синдромом, припухлостью и покраснением пораженных суставов. НПВП в этом случае являются препаратами выбора. Согласно опубликованным в 2004 г. результатам исследования, на фоне приема мелоксикама в дозе 15 мг/сут у 60% больных наблюдался анальгетический эффект уже на 3-й день терапии, а нежелательные явления отмечены у 28,6% больных, в том числе у 4,8% – со стороны ЖКТ [13].

НПВП оказывают позитивное действие на все проявления ОА, что определяется их противовоспалительным и отчетливым анальгетическим действием, поэтому большинство пациентов с этим заболеванием вынуждены принимать их практически постоянно. НПВП способны не только уменьшать выраженность боли в суставах, но и подавлять экссудативные явления и восстанавливать объем движений в пораженных суставах, т.е. воздействовать на основные субъективные и объективные симптомы ОА. Анализ эффективности и безопасно-

сти мелоксикама при ОА посвящено наибольшее количество клинических исследований.

Многие исследования, в которых оценивалась эффективность мелоксикама при ОА, были мультицентровыми, проспективными, двойными слепыми и выполнялись по единому протоколу [14-16]. При этом в сравнительном аспекте изучали мелоксикам, диклофенак и пироксикам как в краткосрочных, так и в относительно долгосрочных испытаниях. Оказалось, что все НПВП сопоставимы по эффективности. В 12-недельном исследовании мелоксикам в дозе 7,5 и 15 мг/сут оказался столь же эффективным, как и диклофенак в дозе 100 мг. В этом контролируемом испытании часть больных принимали 3,75 мг/сут мелоксикама. Такая небольшая доза по терапевтическому потенциалу была выше плацебо, хотя различие оказалось статистически недостоверным. Результаты этого исследования убедительно показали дозозависимое действие препарата.

В исследованиях MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies), в которых сравнивали метотрексат в стандартной для лечения ОА дозе (7,5 мг/сут) с диклофенаком (100 мг/сут) и пироксикамом (20 мг/сут), были получены убедительные данные об эффективности мелоксикама [14, 15]. В этих двух исследованиях участвовало приблизительно 20 000 больных. Мелоксикам оказался равен по эффективности диклофенаку и пироксикаму, что выражалось в снижении интенсивности боли в суставах, улучшении состояния и объективных признаков поражения суставов и подтверждалось оценкой эффективности терапии по мнению врача и больного. Частота отмены препарата в связи с низкой эффективностью во всех трех группах больных была незначительной и не превышала 1,7%.

В США проведено крупное РКИ, посвященное изучению сравнительной эффективности НПВП [17]. Анализ подвергнуто 1309

больных, 67% из которых составили женщины, средний возраст – 64 года, а средняя длительность заболевания – 9 лет. Мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут принимали 662 больных, другие НПВП, включая диклофенак, напроксен, ибупрофен, этодолак, пироксикам, сулиндак, целекоксиб, рофекоксиб – 647 пациентов. На фоне приема мелоксикама терапия была успешной у 66,8% больных, при приеме других НПВП – только у 45%.

Целесообразность введения мелоксикама (мовалиса) в комплексную терапию ОА диктуется двумя обстоятельствами – хорошей переносимостью и положительным действием на метаболизм гиалинового хряща, являющегося первичным и основным плацдармом развития патологического процесса при этом заболевании [18].

Назначение НПВП сопряжено с риском развития осложнений, что является одной из наиболее важных ятрогенных проблем. Особенно часто приходится сталкиваться с гастротоксичностью. НПВП-гастропатия во многом связана с длительностью действия отдельных препаратов, различиями в их системной абсорбции, кислотностью желудочного сока, но прежде всего – с выраженностью подавления синтеза простагландинов. При приеме ЦОГ-неселективных препаратов у 30% больных развивается желудочная и кишечная непереносимость, у 15% – эндоскопически подтвержденные язвы желудка, у 1,7% – перфорации или геморрагии. При этом указанные тяжелые нежелательные явления протекают субклинически, без боли или диспептических нарушений, что затрудняет их своевременную диагностику, а у части больных они приводят к летальному исходу.

Толерантность мелоксикама и других НПВП при ревматических заболеваниях оценивалась в Европейском фармакоэпидемиологическом мультицентровом проспективном исследовании [8]. Больные из отдельных центров были рандомизированы в группы в зависимости от основных параметров патоло-

Желудочно-кишечная токсичность НПВП

Нежелательные явления	Мелоксикам n	(n=2530) %	Другие НПВП n	(n=1996) %	p
Боль в животе	23	0,91	38	1,90	0,006
Гастрит	2	0,08	12	0,60	0,002
Тошнота	10	0,40	9	0,45	Н.д.
Диспепсия	20,08	7	0,35	0,049	
Диарея	8	0,32	5	0,25	Н.д.
Эзофагит	1	0,04	3	0,15	Н.д.
Анорексия	1	0,04	1	0,05	Н.д.
Метеоризм	0	0	1	0,05	Н.д.
Дуоденит	0	0	1	0,5	Н.д.
Кровотечения из ЖКТ	2	0,08	10	0,50	0,007

Примечание. Н. д. – различия недостоверны.

гического процесса. Длительность терапии составляла 6 мес. На фоне приема мелоксикама достоверно реже встречались такие нежелательные явления, как абдоминальная боль, гастрит, диспепсия, а желудочно-кишечные кровотечения зарегистрированы только у 2 из 2530 больных, в то время как другие НПВП привели к такому осложнению у 10 из 1996 пациентов (см. таблицу).

В 4-недельном исследовании MELISSA анализировали переносимость мелоксикама 7,5 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у 9323 больных ОА. В этом исследовании приняли участие 27 стран, включая Россию [15, 19]. Общая частота желудочно-кишечных нежелательных явлений при назначении диклофенака была достоверно выше, чем при лечении мелоксикамом (19 и 13% соответственно), а по данным Е.С. Цветковой, она составила 22,2 и 6,8% случаев соответственно. Достоверно реже наблюдались желудочная диспепсия, боль в животе, тошнота, рвота и диарея. На фоне приема диклофенака лечение прерывалось из-за развития нежелательных гастроэнтерологических явлений в 2 раза чаще, чем при лечении мелоксикамом. Общая переносимость мелоксикама по оценке врачей оказалась хорошей (в 91%

случаев) и удовлетворительной (в 9%), а переносимость диклофенака – хорошей (в 84%), удовлетворительной (в 9%) и неудовлетворительной (в 7%).

В исследовании SELECT сравнивали мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут с пироксикамом в дозе 20 мг/сут у 8227 больных ОА. Общее число желудочно-кишечных нежелательных явлений выявлено у 10,2% больных, получавших терапию мелоксикамом, и у 15,2% пациентов, леченных пироксикамом [14]. Установлено, что при применении мелоксикама риск развития желудочно-кишечных осложнений также был ниже и у лиц, одновременно принимавших аспирин для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы (10,3 и 15,4%). Мета-анализ большого числа исследований показал, что мелоксикам по сравнению с традиционными НПВП (диклофенаком, пироксикамом и напроксеном) снижает риск желудочно-кишечных осложнений на 36%, риск отмены препарата вследствие желудочнокишечных осложнений – на 41%, риск серьезных побочных реакций (перфорация, изъязвление, кровотечение) – на 48%, риск кишечных диспепсий – на 27%.

По сравнению с традиционными НПВП мелоксикам обладает

более благоприятным профилем не только желудочно-кишечной безопасности, но и гепато- и нефротоксичности [14, 19]. Он достоверно реже вызывал повышение уровня сывороточных аминотрансфераз по сравнению с диклофенаком. Так, при приеме мелоксикама повышение АСТ зарегистрировано у 3% больных, АЛТ – у 2%, а при назначении диклофенака – у 9 и 2 соответственно. Повышение уровня креатинина и мочевины отмечалось только при лечении диклофенаком.

В последнее время выяснено, что чем выше селективность НПВП, тем чаще развиваются кардиоваскулярные и церебральные тромботические осложнения [20, 21]. В первую очередь это относится к специфическим ингибиторам ЦОГ 2 – коксибам. По данным D. Layton и соавт. [22], кардиоваскулярные тромботические осложнения при длительном лечении мелоксикамом наблюдаются у 0,1% больных, целебрексом – у 0,16% и рофекоксибом – у 0,14%, а цереброваскулярные осложнения – у 0,27; 0,39 и 0,48% соответственно. Эти данные послужили основанием для ограничения широкого применения коксибов. По данным FDA и Европейского медицинского агентства, противопоказанием к применению специфических ингибиторов

ЦОГ 2 являются ИБС или инсульт в анамнезе, они должны применяться с осторожностью у лиц с факторами риска ИБС.

Мелоксикам структурно отличается от коксибов, чем можно объяснить различное влияние этих препаратов на агрегацию тромбоцитов. Мелоксикам связывается с верхней частью канала ЦОГ 2 и имеет сбалансированный профиль ЦОГ 2-селективности. Как известно, высокоселективные коксибы, связанные с боковым карманом канала ЦОГ 2, слабее ингибируют тромбоксан, что и объясняет повышенный риск тромбоэмболических осложнений, так как тромбоксан принимает активное участие в агрегации тромбоцитов. Мелоксикам не только не обладает кардиотоксичностью, но и, напротив, у больных РА с ИБС способствует более редкому возникновению аритмий и уменьшению продолжительности ишемии миокарда по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, которые получают неселективные ингибиторы ЦОГ [23].

В 2004 г. G. Singh и соавт. [24] опубликовали данные об изучении риска развития серьезных желудочно-кишечных и тромбоэмболических осложнений на фоне лечения различными дозами мелоксикама. Проанализированы 28 клинических исследований, в которых принимали участие 24 196 больных. Из них 10 158 пациентов получали мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут и 2960 – 15 мг/сут; 5283 больных – диклофенак в дозе 100 мг/сут и 181 – 150 мг/сут; 5371 пациент – пироксикам 20 мг/сут; 243 больных – напроксен в дозе 500 мг 2 раза в день. Длительность терапии составляла до 60 дней. У пациентов, принимавших мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут, риск развития серьезных гастроинтестинальных осложнений составил 0,03%, что значительно ниже, чем у больных, находившихся на терапии диклофенаком, напроксеном или пироксикамом ($p < 0,02$). При приеме мелоксикама в дозе 15 мг/сут риск развития таких осложнений был достоверно ниже, чем на фоне лечения

пироксикамом ($p = 0,03$). Риск развития тромбоэмболических осложнений у больных, получавших мелоксикам в различных дозах, оказался достоверно ниже, чем при приеме диклофенака, и таким же, как при приеме пироксикама и напроксена. Авторы пришли к выводу, что мелоксикам характеризуется лучшим профилем безопасности в плане развития гастроинтестинальных и тромбоэмболических осложнений по сравнению с другими НПВП.

Некоторые НПВП могут негативно влиять на синтез матрикса хряща и тем самым способствовать прогрессированию ОА, другие являются хондронейтральными, третьи обладают хондропротективными свойствами. Так, индометацин угнетает синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты хондроцитами гиалинового хряща, а также способствует преждевременной гибели хондроцитов [25]. Е.С. Huskisson и соавт. [26] в РКИ оценивали ширину суставной щели у 812 больных ОА коленных суставов. На фоне лечения индометацином сужение щели наблюдалось у 47% больных, при приеме плацебо – только у 22%. Имеются наблюдения, согласно которым применение индометацина у больных ОА быстрее приводит к значительному нарушению функции тазобедренного сустава и последующему его протезированию по сравнению с теми больными, которые лечились простыми анальгетиками.

Однако некоторые НПВП стимулируют анаболическую функцию хрящевой ткани путем ингибирующего действия на продукцию интерлейкина 1 (ИЛ 1) и экспрессию рецептора этого цитокина. НПВП способствуют интенсификации синтеза факторов роста, включая трансформирующий фактор роста 1, ингибируют деградацию агрекана и тем самым замедляют катаболизм хряща, нейтрализуют действие металлопротеиназ и тормозят апоптоз хондроцитов [25, 27].

Влияние мелоксикама на хрящевую ткань активно изучалось в эксперименте и клинической практи-

ке. Многочисленные исследования *in vitro* показали, что он повышает синтез протеогликанов в эксплантате хряща, полученного от больных с различной степенью тяжести ОА, а также тормозит апоптоз хондроцитов [25, 28]. Этот препарат не вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ 1. Таким образом, мелоксикам можно считать не хондронейтральным агентом, как думали ранее, а НПВП с отчетливым хондропротективным действием. Указанные свойства препарата получили подтверждение и в клинических исследованиях. Длительное (18 мес) лечение больных ОА парацетамолом, хондроитина сульфатом, глюкозамина сульфатом и мелоксикамом показало, что существенное прогрессирование заболевания по данным рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) наблюдалось у больных, которые принимали простой анальгетик – парацетамол. Дальнейшее сужение суставной щели наблюдалось и у больных, леченных структурными аналогами хряща, хотя достоверно в меньшей степени, чем при лечении парацетамолом. Эффективность мелоксикама, определяемая по индексам WOMAC и Лекена, и, что более важно, по результатам динамического изучения данных рентгенологического исследования и МРТ, оказалась почти такой же, как и при лечении хондропротективными препаратами [29].

Таким образом, мелоксикам оказывает отчетливое противовоспалительное и анальгетическое действие, отличается хорошей переносимостью. Эти свойства способствовали его внедрению в комплексную терапию многих ревматических заболеваний. Особенно интересным представляется влияние мелоксикама на гиалиновый хрящ, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального хондропротективного препарата. ■

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Современная ревматология», 3/2011, с.46-50

Нифедипин и магниальная терапия: доказательство «против» на основе анализа случая материнской смертности



Куанова Л.Б., Калдыбаев М.М.
Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи (РНЦНМП),
г. Астана

Анализ материнской смертности на основе официальных статистических данных, бесспорно, является важным стратегическим инструментом улучшения качества медицинской помощи беременным. В то же время, исследование каждого индивидуального случая позволяет определить клинические факторы, приведшие к смерти женщин, пути их предотвращения. Хотя клинические причины материнской смертности, как правило, одинаковы (кровотечение, сепсис, эклампсия, небезопасный аборт), реальные основания летального исхода различны [6].

До настоящего времени информация о течении патологии ЦНС, сердечно-сосудистых заболеваниях в период беременности, представленная не акушер-гинекологами, а профильными специалистами встречается редко.

Лечение цереброваскулярной патологии у беременных представляет определенные трудности, связанные не только с ограничением диагностических возможностей, но и с выбором фармакотерапии.

Представленная клинко-патоморфологическая картина позволяет обсудить тактику ведения АГ (артериальной гипертензии) беременных и развития ассоциированных с ней осложнений.

Описание случая. Родильница А.Ж., 37 лет. Лечение пациентки проходило в стационарах районного, областного и республиканского уровня. На 13 сутки после родов констатирована смерть.

Данная беременность – третья, роды третьи. Сведений о «Д» наблюдении во время беременности нет. Срочные роды в районной больнице на фоне преэклампсии тяжелой степени, АД 170/100 мм рт. ст., протеинурия – 3,5 г/л в родах. Ребенок весом 3500 гр, оценка по Апгар 7-8 баллов. Проводилась маг-

ниальная терапия в родах и послеродовом период в течение 24 часов, гипотензивная терапия – нифедипин per os 10 мг 3 раза в сутки.

Через 24 часа после родов отмечается ухудшение состояния: появилась рвота, боли в правом подреберье, желтушность кожных покровов, склер, петехиальная сыпь. Спутанность сознания, перешедшая в сопор. В биохимических анализах: билирубин 40 мкмоль/л, (непрямой – 24,5 мкмоль/л), остаточный азот 29,7 ммоль/л, РФМК (растворимый фибрин мономерный комплекс) – 21 мг/100 мл (верхний предел нормы 4,0 мг/100 мл).

Следующий этап лечения в городской больнице (4-9 сутки после родов): мембранный плазмоферез, преднизолон, контрикал, магниальная терапия, гептрал, венофундин, фуросемид, цефтриаксон, мексидол, актовегин, окситоцин. Несмотря на проводимую терапию, отмечается нарастание уровня креатинина, мочевины, трансаминаз.

На 10 сутки после родов переведена в республиканский научный центр неотложной медицинской помощи (РНЦНМП). Общее состояние крайне тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена церебральной недостаточностью

в рамках геморрагического инсульта, ДВС-синдрома, анемии тяжелой степени, нарушениями водно-электролитного баланса, синдромом эндогенной интоксикации. Уровень сознания – кома 1.

Посмертный диагноз. Основной: Преэклампсия тяжелой степени. Послеродовый период 13-е сутки.

Осложнения основного заболевания. Внутримозговое кровоизлияние. ОНМК по геморрагическому типу (кровоизлияние в мозжечок, в четвертый желудочек, субарахноидальное кровоизлияние). Отек головного мозга. Вторичный стволовой синдром. Кома 3. Острый холестатический гепатит, острая фаза ДВС-синдрома. Позднее послеродовое кровотечение. Полиорганная недостаточность: сердечно-сосудистая, почечная, печеночная, церебральная, дыхательная центрального генеза, анемия смешанного генеза, водно-электролитный дисбаланс, синдром эндогенной интоксикации.

Операция: экстирпация матки с придатками. Перевязка внутренних подвздошных артерий. Дренажное мало таза.

Причина смерти: Острый ДВС-синдром. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Гистологическое описание головного мозга из патологоанатомического протокола вскрытия: во всех срезах нервная ткань больших полушарий и мозжечка сплошь с очагами некроза, кровоизлияний (эритроциты гемолизированы) и распада с образованием большого количества «зернистых шаров», участков сетчатого разрежения. Определяется пролиферация глиальных элементов, астроцитов, гемосидерофаги. Полнокровие сосудов, явления стаза, тромбоза и периваскулярных кровоизлияний.

Заключение: кровоизлияния, ишемические некрозы нервной ткани. Давность кровоизлияний преимущественно от 72 часов до 5 суток.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание – Тяжелая преэклампсия (O14.1): множественные мелкие очаги кровоизлияний в обоих полушариях мозжечка, в стволе мозга, в гипофизе с множественными вторичными очагами серого размягчения в больших полушариях головного мозга, множественные субдуральные кровоизлияния, очаговый некротический нефроз, тяжелая гидропическая дистрофия печени. Желтуха. Гепатоспленомегалия (1928г. и 261г.). Операция: трахеостомия.

Фоновое заболевание: Послеродовой период – 13 суток.

Осложнение: ДВС-синдром: множественные петехиальные кровоизлияния на коже, серозных и слизистых оболочках, микрополитромбоз в легких, почках, позднее послеродовое маточное кровотечение. Операция: Лапаротомия. Перевязка внутренних подвздошных артерий. Экстирпация матки с маточными трубами. Дренажирование малого таза. Гемоперитонеум (1800 мл). Острые язвы и эрозии желудка. Острая постгеморрагическая анемия (кровопотеря 7100 мл). Отек головного мозга. Отек легких. Двусторонняя нижнедолевая мелкоочаговая пневмония. Отеки лица и кожи верхних конечностей.

Сопутствующее: Атеросклероз аорты. **Причина смерти:** ДВС-синдром.

Обсуждение

Целью разбора случая материнской смертности является идентификация факторов, которых можно было избежать. Родоразрешение в такой ситу-

ации является наиболее патогенетически обоснованным и радикальным. В данном случае, очевидно, было показано urgentное родоразрешение (кесарево сечение). Также свою негативную роль сыграло совместное применение антагонистов кальция (АК) (нифедипин) и сульфата магния (на районном уровне стационара). Длительное лечение АГ исключает применение нифедипина короткого действия, который может быть рекомендован только для купирования нетяжелых гипертонических кризов при условии индивидуального выбора лечения с учетом возможных противопоказаний и взаимодействия с другими препаратами. Опыт применения АК при АГ у беременных пока уступает более длительному использованию метилдопы и β-АБ. Комитет экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2003) рекомендует использовать АК дигидропиридиновой группы при остром и хроническом повышении АД у беременных в случаях, когда оно рефрактерно к терапии метилдолой или β-АБ либо существуют противопоказания для назначения указанных лекарственных средств [1, 4].

Действующие в настоящее время рекомендации по ведению беременных с АГ содержат предостережения об опасности комбинации сульфата магния и нифедипина [4, 5, 7]. Описаны случаи гипотензии, угнетения сократимости миокарда, инфаркта миокарда и нервно-мышечной блокады при использовании нифедипина и/или этой комбинации препаратов [2, 9]. Антагонисты кальция не должны применяться в сочетании с сульфатом магния (из-за риска не управляемой гипотензии). Резкое снижение АД может привести к развитию острой почечной недостаточности и ухудшению маточно-плодово-плацентарного кровотока. Исследования, посвященные изучению особенностей течения различных клинических форм АГ, взаимосвязей между АГ и состоянием гемостаза у беременных с факторами тромбогенного риска, немногочисленны. Необходимо также отметить, что в большинстве исследований до недавнего времени АГ рассматривалась преимущественно в рамках гестоза.

Препараты рекомендуют вводить с учетом индивидуальной реакции в уменьшенных дозах, постепенно т.к.

у этих пациенток может наблюдаться снижение внутрисосудистого объема, что в свою очередь будет способствовать риску развития гипотонии. Кроме того, сочетанное применение блокаторов кальциевых каналов и магнезиальной терапии оказывает синергический эффект и приводит к остановке дыхания [8].

У беременных с эклампсией развивается каскад патологических реакций, и головной мозг в 100 % случаев подвергается гемодинамическим, метаболическим и иммунологическим повреждениям. Повышается сосудистая проницаемость за счет эндотелиоза, что резко снижает объем циркулирующей крови, в основном плазмы, формируется синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и развивается гиповолемия. Это ведет к увеличению периферического сопротивления кровотока, причем нарушается взаимоотношение между величиной сердечного выброса и периферического сопротивления кровотока. В последующем отмечаются внутричерепная гипертензия, отек головного мозга и кровоизлияние. В представленном нами случае, по данным КТ и патологоанатомического исследования, имеет место сочетанное внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние. Обширность патологического поражения, осложненного отеком головного мозга стала причиной летального исхода женщины.

Заключение

В научной медицинской литературе имеется немало публикаций, в которых указывается, что нифедипин у больных с гипертоническим кризом может быть опасен и поэтому не рекомендуется. В то же время существует и альтернативное мнение [3]. Необходим учет более детальной информации по комбинации нифедипина и магнезиальной терапии. Систематизированное изложение современных подходов к диагностике и лечению кардиоваскулярных заболеваний в период беременности представляется важным не только для кардиологов, но и для терапевтов, акушеров и врачей других специальностей, работающих с этой категорией пациенток. ■

Список литературы находится в редакции

Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике



Ли́ла А.М.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург

В ревматологической практике для комплексной терапии воспалительных и болевых синдромов наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие выраженной противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей, а также антитромботической активностью.

Основными показаниями для назначения НПВП являются, прежде всего, воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника – ревматоидный и реактивные артриты, псориатическая артропатия, острая ревматическая лихорадка, подагра, анкилозирующий спондилит, болезни мягких тканей, боли в нижней части спины (Low Back Pain) и др. НПВП эффективны при лечении приступов мигрени, почечной и печеночной колики, дисменореи и воспалительных заболеваний придатков, посттравматической и послеоперационной боли. В последнее время область применения НПВП значительно расширилась – их стали широко использовать для профилактики раннего развития атеросклероза у больных, страдающих аутоиммунными ревматическими заболеваниями, лечении болезни Альцгеймера, а также для профилактики развития рака толстого кишечника у больных с наследственным аденоматозом толстой кишки и метастазов при злокачественных опухолях различной локализации.

Группа НПВП включает большое количество препаратов, которые различаются по анальгетической и противовоспалительной активности, путям введения препарата в организм, спектру нежелательных явлений и др. В связи с этим подходы к их назначению различаются в зависимости от клинических проявлений заболевания, возраста больных, прогнозируемой длительности лечения и т.д. При этом необходимо учитывать, что при приеме НПВП, особенно длительном, возможно развитие нежелательных явлений – тошноты, неприятных ощущений и болей в эпигастриальной области, метеоризма, диареи, а также эрозивно-язвенных поражений, кровотечений и перфораций стенки желудка, 12-перстной кишки и кишечника. Назначение НПВП у некоторых больных может спровоцировать развитие бронхоспазма, головокружения, бессонницы, нарушение костномозгового кровообращения, проявляющееся снижением количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, которые, впрочем, встречаются нечасто.

Некоторые НПВП способствуют повышению АД, на фоне их приема снижается эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков и β -адреноблокаторов [2].

Одним из побочных эффектов НПВП является их возможное неблагоприятное воздействие на суставной хрящ, что особенно актуально при лечении больных с суставным синдромом (ревматоидный артрит, остеоартроз и др.). Так, некоторые неселективные НПВП (индометацин, ибупрофен и др.) при длительном применении угнетают пролиферацию хондроцитов, вызывая тем самым усиление процессов дегенерации хрящевой ткани [6]. Считается доказанным также различное влияние НПВП на синтез протеогликанов хондроцитами. В частности, Dingle J.T. и M. Parker (1997) все НПВП подразделили на 3 группы в зависимости от их влияния на синтез компонентов матрикса хряща *in vitro*: ингибирующие (индометацин, напроксен, ибупрофен, нимесулид), нейтральные (пироксикам, набуметон) и стимулирующие (тенидап, ацеклофенак) [9]. Имеются также данные о на-

растании частоты деструктивных изменений суставного хряща при приеме индометацина и напроксена, выявляемых рентгенологически [4].

Терапевтический эффект НПВП реализуется через подавление продукции циклооксигеназы (ЦОГ) с последующим снижением синтеза провоспалительных простагландинов, в частности, PGE_2 . Все НПВП по степени ингибирования ЦОГ подразделяются на 2 группы – неселективные («классические», стандартные), в равной степени ингибирующие продукцию ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, индометацин, ибупрофен и др.) и селективные (специфические) ЦОГ-2 ингибиторы – нимесулид, мелоксикам, коксибы.

Различная степень эффективности и ингибирования ЦОГ, а также вариабельность фармакодинамических и фармакокинетических свойств НПВП, по-видимому, и лежит в основе объяснения (если не объясняет полностью) весьма широкого спектра их фармакологической активности. Такая функциональная гетерогенность применима также и к анальгетической эффективности этих препаратов, хотя определение НПВП как «слабых анальгетиков» не совсем корректно, учитывая тот факт, что при послеоперационных болях некоторые НПВП оказывают значительно лучший обезболивающий эффект, чем опиоидные анальгетики [7]. За последние годы были накоплены данные, свидетельствующие о том, что анальгетический эффект НПВП не всегда можно объяснить только их способностью ингибировать синтез простагландинов в периферических тканях. В частности, было установлено, что некоторые препараты из группы НПВП, проникающие через гематоэнцефалический барьер, препятствуют обработке ноцицептивных сигналов в спинном мозге. Предполагаемыми мишенями НПВП в ЦНС являются

нейромедиаторы возбуждения, в частности глутамат, G-белки, серотонинэргические и опиатные пути, а также полиамины. Кроме того, было показано, что некоторые НПВП могут ингибировать синтез простагландинов непосредственно в ЦНС [1].

Одним из препаратов, который получил широкое применение в ревматологической практике, является ацеклофенак (Аэртал) – дериват фенилуксусной кислоты, обладающий коротким периодом полужизни (4 часа) и хорошей эффективностью, сопоставимой с другими «стандартными» НПВП [3, 14]. Доказано, что ацеклофенак ингибирует оба изофермента циклооксигеназы с преимущественным угнетением ЦОГ-2, а также подавляет синтез ряда провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-1 [13]. Ацеклофенак быстро всасывается в организме – пиковая концентрация препарата в крови достигается уже через 1-3 часа после приема, при этом в синовиальной жидкости она составляет около 50% от плазменной. Элиминация препарата осуществляется преимущественно (до 66%) с мочой [8]. Лечебная доза Аэртала составляет 200 мг в сутки, поддерживающая – 100 мг в сутки [5].

Фармакокинетика Аэртала (ацеклофенака) не меняется с возрастом, что очень важно при назначении его пожилым больным, а биодоступность не снижается при приеме с пищей [24]. Кроме того, не выявлено взаимодействия препарата с другими фармакологическими средствами, в частности, с диуретиками, ингибиторами АПФ, антикоагулянтами и др. В частности, при сочетанном назначении ацеклофенака и диуретиков не отмечено изменений артериального давления и осмолярности мочи. Не было выявлено также отрицательных клинических эффектов при совместном приеме ацеклофенака с антидиабетическими препаратами, вместе с тем

при длительном приеме НПВП все же иногда необходима коррекция дозы сахароснижающих препаратов. Совместный прием ацеклофенака и варфарина приводил к некоторому повышению плазменной концентрации последнего, однако существенного влияния на показатели коагулограммы это не оказывало. Не выявлено каких-либо изменений при совместном приеме ацеклофенака и метотрексата, широко использующегося в комплексной терапии ревматических заболеваний [3].

С учетом того, что Аэртал широко используется в клинической практике с 1992 года (в России препарат был зарегистрирован в 2002 году), то к настоящему времени накоплен большой практический опыт по его применению при различных ревматических заболеваниях. Во многих клинических исследованиях была продемонстрирована сходная эффективность ацеклофенака и других неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама, напроксена) при ревматоидном артрите, остеоартрозе, анкилозирующем спондилите и др. В экспериментах на животных было показано, что ацеклофенак при равной эффективности со стандартными НПВП оказывает гораздо меньшее повреждающее действие на слизистую ЖКТ. Так, его ulcerогенная доза в эксперименте оказалась примерно в 4 раза выше, чем у диклофенака, индометацина и напроксена. Проведенное сравнительное исследование ацеклофенака и селективных НПВП (целекоксиба и рофекоксиба) в отношении подавления активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в цельной крови человека показало, что ацеклофенак ингибирует оба изофермента, но преимущественно экспрессию ЦОГ-2 и, таким образом, по механизму действия приближается к селективным [17].

Доказана способность Аэртала (ацеклофенака) ингибировать синтез ряда провоспалительных



цитокинов (ФНО α и ИЛ-1), что имеет важное значение при использовании его как при воспалительных заболеваниях суставов (ревматоидный артрит, подагрический артрит, анкилозирующий спондилит и др.), так и при остеоартрозе. Результаты исследования Y. Henrotin и соавт. (2001) свидетельствуют о потенциальной способности ацеклофенака оказывать влияние на процессы деградации матрикса хряща за счет ингибирования активности ИЛ-1 и стимуляции синтеза глюкозаминогликанов (ГАГ) в хряще при остеоартрозе [13]. Как известно, ИЛ-1 подавляет синтез хондроцитов и инициирует процессы деградации хряща в результате усиления высвобождения протеолитических ферментов. Установлено также стимулирующее влияние ацеклофенака на синтез антагониста рецепторов ИЛ-1 в человеческих хондроцитах и подавление продукции металлопротеиназ [4]. Таким образом, назначение ацеклофенака в этих случаях оказывает как симптомомодифицирующий, так и в некоторой степени патогенетический эффект. В частности, в

клинических исследованиях был продемонстрирован ингибирующий эффект ацеклофенака на продукцию ПГЕ $_2$ в синовиальной жидкости больных с гонартрозом.

С учетом этих данных применение ацеклофенака при остеоартрозе (ОА) является патогенетически обоснованным. Так, в исследовании Н.Е.Л. Najjal и соавт. (2003), выполненном *in vitro* на хряще, полученном при оперативном лечении больных ОА, было показано, что применение целекоксиба, в отличие от диклофенака, увеличивало число [3H]-PG молекул, участвующих в синтезе простагландинов хряща, а также повышало концентрацию вновь синтезированных молекул гиалуроновой кислоты [11]. Подобные эффекты были выявлены и при использовании ацеклофенака, который в исследованиях *in vitro* приводил к стимуляции синтеза ГАГ в хрящевой ткани у больных остеоартрозом.

Важным также является установленный факт, свидетельствующий о том, что анальгетический эффект ацеклофенака у пациентов с ОА сопоставим

с другими НПВП, в том числе диклофенаком, пироксикамом и напроксеном. Так, в исследовании D.E. Ward и соавт. (1995) было продемонстрировано, что у двух групп больных с ОА коленных суставов (n=397) через 12 недель терапии ацеклофенаком (200 мг/сут.) и диклофенаком (150 мг/сут.) отмечалось значимое уменьшение болевого синдрома, оцениваемого по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), при этом в группе ацеклофенака интенсивность боли уменьшилась на 75%, в группе диклофенака – на 70% [23]. Другие параметры заболевания – общее самочувствие, боль при движении и функциональная активность также значительно улучшились в обеих группах, однако, согласно данным опроса, большее предпочтение пациенты отдавали ацеклофенаку (71% против 59%, p=0,005).

В другом 8-недельном двойном слепом исследовании у пациентов с ОА коленных суставов (n=240) использовался ацеклофенак и пироксикам. На фоне терапии в обеих группах отмечалось существенное уменьшение ин-

тенсивности боли и улучшение функции суставов согласно индекса тяжести остеоартроза LOSI (Lequense Osteoarthritis Severity Index), однако лучший результат наблюдался у больных, получавших ацеклофенак [21]. Аналогичные результаты были получены и в другом сравнительном исследовании ацеклофенака и пироксикама у больных с гонартрозом [22].

В 12-недельном исследовании, в котором принимали участие 374 больных с ОА коленных суставов, была установлена сопоставимая терапевтическая эффективность ацеклофенака (200 мг/сут., 1-я группа) и напроксена (1000 мг/сут., 2-я группа). К концу курса терапии большинство обследованных пациентов отмечали уменьшение болей в покое и при движении, при этом объем движений в пораженных суставах увеличился у 81% больных 1-й группы и 84% 2-й группы, а улучшение общего состояния отметили 73 и 69% пациентов соответственно [15].

У больных ревматоидным артритом при назначении ацеклофенака наблюдался хороший противовоспалительный и анальгетический эффект, сравнимый с приемом «стандартных» НПВП – диклофенака, индометацина и теноксикама. Так, в многоцентровом двойном слепом 6-месячном исследовании было проведено сравнение ацеклофенака (200 мг/сут., 170 больных) и диклофенака (150 мг/сут., 173 больных) в параллельных группах [19]. Оба препарата достоверно снижали выраженность боли, индекс Ричи и утреннюю скованность уже через 15 дней от начала терапии, при этом достигнутый положительный эффект сохранялся в течение всего периода лечения. По оценке больных, хороший или очень хороший результат терапии был у 70,3% пациентов при лечении ацеклофенаком и у 65,6% – диклофенаком, а по оценке исследователя – у 76,3 и 69,6% больных соответ-

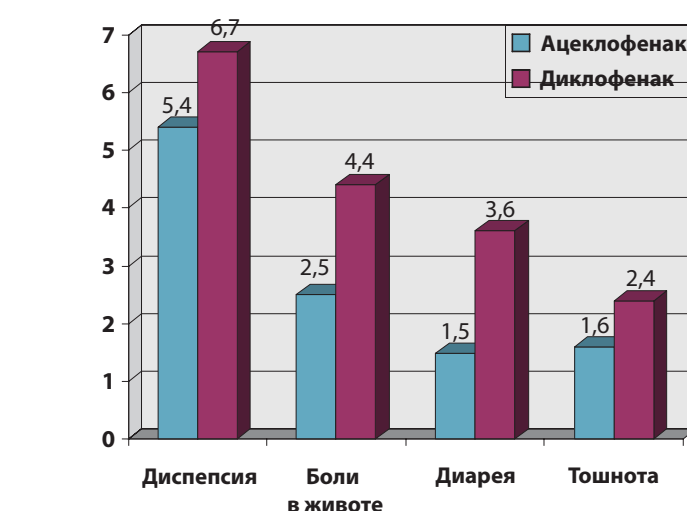


Рисунок 1. Частота нежелательных явлений (в %) при приеме ацеклофенака и диклофенака

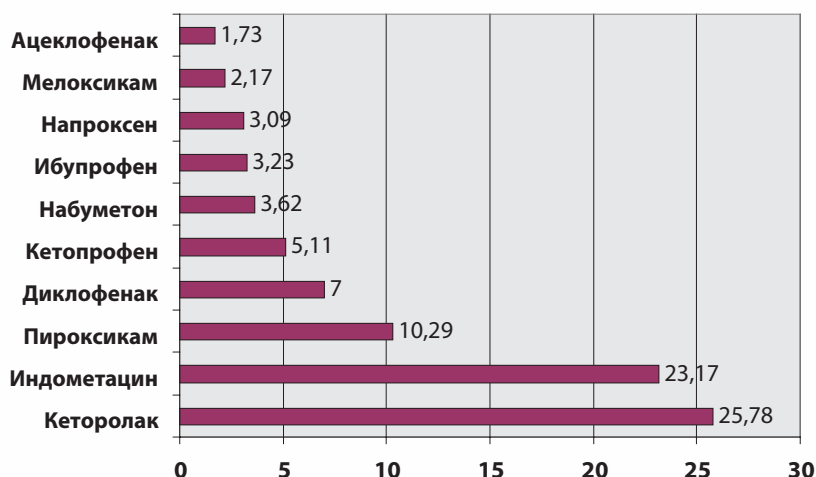


Рисунок 2. Частота развития (случаи/1000 человек-лет) кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

ственно.

С учетом того, что при серонегативных спондилоартропатиях НПВП являются основой медикаментозной терапии, то к их эффективности и переносимости предъявляются особые требования. Проведенные исследования эффективности ацеклофенака и стандартных НПВП у больных анкилозирующим спондилитом (АС) показали их эквивалентность, однако лучший профиль переносимости и безопасности продемонстрировал ацеклофенак. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании назначение ацеклофенака в дозе 200 мг/сут. и напроксена в дозе 1000 мг/сут. одинаково эффективно снижало интенсивность

боли и способствовало улучшению функциональной активности у 126 больных АС [20]. В другом исследовании была продемонстрирована равная терапевтическая эффективность ацеклофенака и других НПВП (индометацина, теноксикама и напроксена) в отношении купирования боли, уменьшения продолжительности утренней скованности и улучшения двигательной активности при болезни Бехтерева [10].

Как известно, целесообразность применения того или иного препарата в клинической практике невозможна без всестороннего изучения его переносимости. Одним из серьезных побочных эффектов НПВП, ограничивающих

их применение, является развитие НПВП-индуцированных гастропатий, проявляющихся эрозиями (часто множественными) и язвами антрального отдела желудка. Основными факторами риска их развития являются пожилой возраст больных, наличие в анамнезе язвенной болезни, желудочно-кишечного кровотечения или мелены, длительный прием высоких доз НПВП, прием одновременно НПВП и препаратов других фармакологических групп (глюкокортикоидов, антикоагулянтов и др.) [2].

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что частота возникновения неблагоприятных явлений со стороны органов ЖКТ при приеме подавляющего большинства неселективных НПВП достигает 30%, а госпитализация пациентов пожилого возраста из-за развития пептической язвы в 4 раза выше по сравнению с лицами той же возрастной группы, не принимающих НПВП.

На сегодняшний день общепринятым считается факт, что нет абсолютно безопасных НПВП, в связи с чем они могут быть условно подразделены на 2 группы: с высоким и низким риском развития побочных эффектов со стороны органов ЖКТ. Спектр нежелательных явлений при лечении ацеклофенаком оказался близок таковому при лечении другими НПВП, однако существенно различался по частоте их развития. Это было продемонстрировано в исследовании SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines), в котором принимали участие 10142 больных (7890 пациентам был назначен ацеклофенак, 2252 пациентам – диклофенак), страдающих ревматоидным артритом, остеоартрозом и анкилозирующим спондилоартритом [12]. Результаты исследования свидетельствовали о лучшем профиле переносимости ацеклофенака в сравнении с диклофенаком (рис. 1). Авторы сформулировали вывод о том, что применение ацеклофенака сопровождалось меньшим риском

развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью даже с учетом того, что среди больных, получавших ацеклофенак, было значительно больше пациентов с патологией ЖКТ в анамнезе.

В исследовании А. Yanagawa и соавт. (1998) изучалось возможное побочное действие ацеклофенака и диклофенака на слизистую оболочку 12-перстной кишки (по результатам фиброгастродуоденоскопии) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [25]. Эндоскопические изменения после 2-недельного приема ацеклофенака, диклофенака и плацебо достоверно чаще наблюдались в группе диклофенака. При этом было установлено, что у пациентов, получавших диклофенак, содержание гексозамина (фактора, оказывающего цитопротективное действие) и локальный кровоток в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки были значимо снижены, в то время как при лечении ацеклофенаком эти показатели достоверно не отличались от группы плацебо.

Результаты этих исследований коррелируют с работой М. J. Llorente Melero и соавт. (2002), в которой был представлен сравнительный популяционный анализ частоты желудочно-кишечных кровотечений при приеме различных НПВП по данным медицинских учреждений Испании (были изучены данные по 180995 пациентам за 4-летний период) [18]. Как видно из рис. 2, прием ацеклофенака и мелоксикама сопровождался наименьшим риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ, в то время как при назначении кеторолака и индометацина риск желудочно-кишечных кровотечений был выше более чем в 10 раз.

Исходя из представленных данных, можно констатировать, что ключевым моментом в выборе НПВП врачом-ревматологом является его высокая клиническая эффективность, безопасность, а также хорошая переносимость. В этом плане интересны результаты Европейского обсервационного когортного исследования, в кото-

ром анализировалась эффективность применения ацеклофенака у 23407 больных с воспалительными и дегенеративными ревматическими заболеваниями [16]. В этом исследовании оценивалась степень выраженности боли на фоне проводимой терапии, общая удовлетворенность лечением, а также уровень комплаентности. Полученные результаты продемонстрировали быстрый и продолжительный анальгетический эффект ацеклофенака, при этом улучшение общего состояния наблюдалось у 84% обследованных пациентов, а 93,5% больных отметили удовлетворенность лечением по окончании исследования.

Таким образом, суммируя данные по эффективности и переносимости ацеклофенака, полученные в многочисленных контролируемых клинических исследованиях, можно заключить, что ацеклофенак (Аэртал) является высокоэффективным НПВП и имеет при этом ряд преимуществ перед другими «стандартными» НПВП: быстрый период полураспада (4 часа), что снижает возможность кумуляции препарата и, соответственно, риск развития побочных эффектов; высокая биодоступность, которая не зависит от приема пищи; сравнимая фармакокинетика у лиц различных возрастных групп; сопоставимая эффективность с диклофенаком, индометацином, напроксеном и кетопрофеном при лечении дегенеративных и воспалительных заболеваний суставов; лучшая желудочно-кишечная переносимость в сравнении с другими «стандартными» НПВП по данным клинико-эндоскопических исследований; возможность сочетанного приема с препаратами других фармакологических групп (непрямыми антикоагулянтами, гипогликемическими препаратами, диуретиками); отсутствие доказательств отрицательного влияния на хрящ. ■

*Список литературы
находится в редакции*

Компрессионные корешковые синдромы при дорсопатии грудного отдела позвоночника



Путилина М.В.

Кафедра неврологии Российского государственного медицинского университета,
г. Москва

Дорсопатии – группа заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, ведущим симптомокомплексом которых является боль в туловище и конечностях невисцеральной этиологии [3, 5]. Деформации тканей, возникающие под влиянием статодинамических нагрузок, оказываются причиной постоянного раздражения болевых рецепторов. Наследственная предрасположенность, микротравматизация, неправильный двигательный стереотип приводят к дегенерации позвоночного двигательного сегмента [6]. Нарушение функции позвоночного сегмента проявляется в виде сегментарной нестабильности или сегментарной блокады. В первом случае между позвонками возможен избыточный объем движений, что может способствовать появлению механической боли или даже динамической компрессии нервных структур. В случае сегментарной блокады движения между двумя позвонками отсутствуют. При этом движения позвоночного столба обеспечиваются за счет избыточных движений в соседних сегментах (гипермобильность), что также может способствовать развитию болевого синдрома. Позвоночные двигательные сегменты плотно связаны с ребрами, имеющими суставные поверхности с телами и поперечными отростками позвонков [8].

Существует мнение, что грудной отдел позвоночника является самым малоподвижным по сравнению с другими отделами. Это не соответствует истине, так как, по данным некоторых исследователей [7], напротив, выявлена наибольшая подвижность именно в этом отделе. Взаиморасположение суставных поверхностей дугоотростчатых, реберно-поперечных и реберно-позвоночных суставов определяет направление и объем движений в этом отделе. Так, относительно свободны вращательные движения преимущественно в верхних отделах, и объем их постепенно уменьшается в каудальном направлении. Флексия и экстензия в сагиттальной плоскости в верхних отделах ограничены,

их объем увеличивается в нижнегрудном отделе. Объем латерофлексии равномерно распределен во всех позвоночных двигательных сегментах грудного отдела, и в норме эти движения сопровождаются ротацией позвонков гомолатерально. Дегенеративные изменения чаще всего локализуются в межпозвонковых дисках Th₈ - Th₉, Th₁₁ - Th₁₂, реже Th4 - Th₅, Th₅ - Th₆, поэтому чаще развивается патология межпозвонковых (фасеточных) или реберно-позвоночных суставов. Известно, что опорная функция грудных межпозвонковых (дугоотростчатых) суставов увеличивается при ротационных движениях. Основная нагрузка при этом ложится на передние отделы межпозвонковых дисков,

где чаще происходят дегенеративные поражения. При различных деформациях позвоночника страдают суставы головок ребер и бугорков ребер (или композитный реберно-позвоночный сустав в целом). Формированию артрозов способствуют также и заболевания органов грудной клетки, в первую очередь – хронические obstructive заболевания легких.

Патологические импульсы из продольной связки, фиброзного кольца, надкостницы позвонков, других связок и суставных капсул следуют через задний корешок в задний рог спинного мозга, вызывая при этом рефлекторные болевые феномены, и могут переключаться на передние и боковые рога. Далее они следуют к поперечно-

полосатым мышцам, вызывая их рефлекторное напряжение (дефанс), мышечно-тонический рефлекс, вазомоторные и другие висцеральные рефлексы; к гладким мышцам, включая сосудистые; к висцеральным органам (вазомоторные и другие висцеральные рефлексы). Под влиянием продолжительной импульсации ткани, особенно ишемизированные, претерпевают дистрофические изменения. Это касается в первую очередь связок, прикрепляющихся к костным выступам, особенно в зонах, близких к суставам. Эти дистрофические изменения называются нейроостеофиброз. Постепенно механическая стабильность позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) восстанавливается за счет краевых разрастаний (остеофитов), фиброза дисков и капсулы, анкилоза фасеточных суставов, утолщения связок. Остеофиты, направленные в сторону спинномозгового канала, могут травмировать корешки, вызывая или усиливая компрессионные корешковые синдромы [1].

Компрессионные корешковые синдромы включают комплекс симптомов, возникающих в результате сдавления (компрессии) спинномозговых корешков (спинномозговых нервов). Корешковый синдром может проявляться в виде болей в шее, конечностях, поясице и даже в области сердца или желудка [2, 8].

Классическими проявлениями компрессии корешка считаются стреляющие боли, дерматомная гипалгезия, периферический парез, ослабление или выпадение рефлексов. Обнаружение одного из этих признаков или их совокупности позволяет диагностировать участие корешкового компонента в картине торакалгии и цервикобрахиалгии наряду со спондилогенными и мышечно-фасциальными болями [6]. Компрессионные синдромы чаще развиваются при выпячивании дисков или выпадении грыж дисков. Грыжи дисков грудного отдела составляют менее 1% всех грыж [7]. Чаще всего по-

ражаются нижние грудные диски. При этом возникает сдавление не только корешков нервов, но и нередко самого спинного мозга, что объясняется узостью позвоночного канала и преимущественно срединной локализацией грыжи. Патогенез повреждения нерва при хроническом сдавлении обусловлен развитием процесса демиелинизации нервного волокна [22]. При этом происходит невротическое утолщение пораженного нерва. В эндоневрии отмечается отек, повышенное отложение коллагена в сочетании со снижением плотности волокон. В результате повторной травматизации или длительного сдавления локально возрастает количество участков демиелинизации. Ноцицептивная афферентация, поступающая в различные отделы центральной нервной системы, запускает комплекс интегративных ответных реакций, эволюционно направленных на функциональную иммобилизацию пораженных отделов. Это мышечно-тоническое напряжение паравerteбральной и экстравертебральной скелетной мускулатуры [7]. Клинически это проявляется опоясывающей болью и гипалгезией в соответствующих дерматомах при компрессии корешка, а при компрессии спинного мозга – болью, проводниковой гипалгезией и тазовыми спинальными нарушениями. Объективное нарушение чувствительности выражается в виде гиперестезии или гипестезии. Чаще нарушается болевая и тактильная чувствительность в зоне иннервации пораженных корешков, реже – температурная чувствительность. Мышечно-суставное чувство обычно сохраняется. Двигательные расстройства не так выражены и зависят от локализации и степени поражения корешка, произвольные движения в остром периоде ограничены, но парезы встречаются нечасто. В редких случаях могут наблюдаться фасцикуляции в мышцах, иннервируемых корешками. Корешковые боли усиливаются при

кашле, чихании, движении туловища, особенно при наклонах и поворотах туловища. Симптомы натяжения неспецифичны для корешкового поражения, но необходимы для оценки тяжести и длительности вертебрального болевого синдрома [6]. Поражение различных корешков имеет свою специфическую клиническую картину.

При поражении C₈ и Th₁ корешков возникает синдром Горнера (миоз, энтофтальм, сужение глазной щели). Характерны тяжелые трофические изменения, прогрессирующая мышечная атрофия с грубыми вторичными контрактурами.

Поражение Th₁-Th₁₂ корешка характеризуется опоясывающей одно- или двусторонней болью в грудной клетке, спине. Отмечаются паравerteбральная болезненность в местах выхода корешков, симптомы Нери, Дежерина, гипестезия в дерматомах пораженных корешков.

Поражение Th₇-Th₁₂ встречается часто, при этом возникает выпадение брюшных рефлексов.

Поражение на уровне Th₅-Th₁₀, где начинаются симпатические волокна чревных нервов, может обусловить нарушение функции органов брюшной полости.

Кроме компрессионно-ишемических радикулопатий, еще более часто встречаются межреберные невралгии. Этому способствуют некоторые топографо-анатомические отношения межреберных нервов. В нижних отделах грудной клетки межреберные нервы у своего начала проходят непосредственно у капсулы и головки нижележащего ребра. Здесь в связи с нередкими артрозами и периартрозами суставов головки ребра и складываются условия для невралгии межреберных нервов. Глубина анальгезии при патологии меньше, чем при компрессионных радикулопатиях. При опоясывающих болях, парестезиях нередко диагностируют межреберную невралгию. Однако следует знать, что истинной межреберной не-

вралгией является только острый герпетический ганглионеврит (опоясывающий лишай или herpes zoster).

При компрессии грыжей диска радикуломедуллярных артерий или их ветвей развивается спондилогенная радикуломиелоишемия. Симптомы поражения грудных сегментов спинного мозга при этом проявляются остро и далее медленно прогрессируют на протяжении нескольких недель. Миелопатический синдром возникает при длительном травмировании спинного мозга и сдавлении корешковых артерий. Этот синдром развивается при стенозе позвоночного канала. Последний встречается нечасто и может быть как приобретенным, так и врожденным. Сужение позвоночного канала (стеноз) может привести к сдавлению сосудистых и нервных тканей, в результате чего возникает местная и/или иррадиирующая боль и неврологическая симптоматика. В условиях длительной ишемии ноцицептивные нейроны оказываются хронически дезингибированными, что приводит к генерации болевого ощущения даже при отсутствии болевых стимулов. Клинически стеноз позвоночного канала нередко характеризуется наличием болевых, сосудистых, корешковых и спинальных синдромов в виде миелоишемии, миелорадикулоишемии или радикулоишемии, которые проявляются в зависимости от уровня и степени компрессии спинного мозга или его корешков. В патогенезе развития патологии важную роль играют приобретенные изменения позвоночного канала в виде его стеноза, обусловленного наличием краевых остеофитов тел позвонков, гипертрофией желтой связки, грыжами дисков, проведенной операцией по поводу грыжи дисков, врожденной патологии при незаращении дуг позвонков, спондилолистезом и перенесенной травмой позвоночника. Стеноз может быть и вторичным, обусловленным ахондроплазией, болезнью

Педжета, синдромом диффузной идиопатической скелетной гипертрофии, опухолями, рахитом, болезнью Кушинга, травмами позвоночного столба.

Диагностика компрессионных корешковых симптомов является довольно сложной задачей. Нередко боли, связанные с дорсопатией грудного отдела, принимают за боли в области сердца и, наоборот, кардиальные болевые синдромы принимают за боли, связанные с позвоночником. Если у больного появляются симптомы соматических заболеваний, то необходимо исключить его вертеброгенное происхождение. Следует помнить, что признаки соматической патологии могут быть и в том случае, когда выраженные признаки поражения позвоночника отсутствуют. Обследование больного необходимо начинать с тщательного осмотра и изучения неврологического статуса. У больных с вертеброгенными висцеропатиями часто наблюдаются разнообразные вертебральные, мышечные, нейрососудистые и невральные симптомы. При пальпации паравертебральных точек и межостистых связок практически всегда наблюдается болезненность, ограничение подвижности отдельных позвоночных сегментов. При поражении узлов пограничного симпатического ствола часто наблюдается парестезия, жгучие боли, распространяющиеся на половину тела, зуд в области иннервации пораженного ганглия. Поэтому надо обратить наибольшее внимание на:

- гипотрофию мышц;
- покраснение или побледнение кожи в зоне иннервации пораженных вегетативных образований;
- регионарные расстройства терморегуляции и потоотделения;
- отеки или пастозность тканей и другие кожно-трофические нарушения.

Подтвердить вегетативные нарушения можно с помощью термометрии кожи, рефлекторного

дермографизма, пиломоторного рефлекса, кожной адреналиновой пробы. Необходимо также провести дополнительное нейроортопедическое исследование: сделать рентгенографию позвоночника с обязательным проведением функциональной спондилографии. В последние годы широкое распространение получили методы компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии. Между тем, выявляемые дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике не всегда коррелируют с клиническими проявлениями болезни и часто встречаются у пациентов, не страдающих болью в спине [5]. Этот парадокс приводит, с одной стороны, к частому замешательству врачей, особенно при первом обращении больного, с другой – к появлению твердой уверенности у больного наличия «серьезных причин» болей в груди. Такая ситуация затрудняет проведение дальнейших диагностических и лечебных манипуляций, что способствует хронизации процесса. Чрезмерное увлечение дорогостоящими методами диагностики также не всегда оправдано. Асимптомные грыжи дисков, по данным КТ и МРТ, встречаются в 30-40% случаях. В то же время в 20-30% случаев нет связи между выраженностью клинической картины и данными нейровизуализации. Чтобы определить степень вовлечения в патологический процесс спинного мозга, корешков и периферических нервов применяют электрографические исследования.

Терапия компрессионных корешковых синдромов традиционно направлена на устранение негативных патогенетических воздействий, таких как ишемия, гипоксия и оксидантный стресс. Приоритетным является устранение боли с целью дальнейшего предупреждения хронизации заболевания. Рекомендуется краткосрочное назначение обезболивающих средств, из-за риска возможного развития «немого» привыкания и побочных эффек-

тов, которые долго могут не замечаться врачом и самим пациентом. Для лечения боли малой интенсивности используют разные неопиоидные анальгетики (спазмалгон, седалгин-нео и др.) [4]. Оправдано также назначение нестероидных противовоспалительных средств, механизм действия которых связан с ингибированием синтеза простагландинов (повышение порога болевой чувствительности). В настоящее время известно около 100 видов нестероидных противовоспалительных средств. Однако, несмотря на многолетнюю историю применения данных препаратов, все еще остается ряд нерешенных проблем, касающихся оптимального лечения, в первую очередь частое развитие побочных эффектов.

Учитывая тот факт, что боль при компрессии корешка имеет множественные детерминанты, то целесообразно использовать препараты, улучшающие реологические свойства крови и эндотелий-зависимые реакции стенки сосудов. Это производные альфалипоевой кислоты, винпоцетин (кавинтон) и т.д.

В комплексном лечении традиционно используются витаминсодержащие комплексы. На сегодняшний день препараты витамина группы В, называемые «нейротропными» витаминами из-за их специфического влияния на функцию нервной системы, имеют очень широкий спектр применения. Основными точками приложения фармакологического действия являются неврологические заболевания, которые сопровождаются болью, нарушениями трофики периферических нервов и потребностью к их усиленной регенерации. Для тиамина в нервной системе характерна многоплановость действия. Как показывает ряд исследований, соединениям тиамина тиаминтрифосфат (ТТФ) и тиаминдифосфат (ТДФ) принадлежит ряд функций, названных «нетрадиционными функциями» [9]. ТДФ – это кофермент различных многоферментных ком-

плексов, среди которых наибольшее значение для нервных клеток имеют ферменты, участвующие в углеводном обмене. Относительно роли ТТФ и ТДФ при возбуждении нервов существуют две научные гипотезы: одна исходит из каталитической функции, обеспечивающей проницаемость мембраны для Na, в то время как другая подчеркивает фиксацию отрицательных зарядов на внутренней поверхности мембраны [10]. Тиаминзависимые ключевые ферменты играют важную роль в окислительных процессах расщепления глюкозы и энергетических процессах нервной ткани.

Наряду с описанными выше эффектами, тиамину, пиридоксину и цианокобаламину свойственно также антиноцицептивное действие [17]. Возможными точками приложения являются непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых варьирует в результате влияния различных тканевых гормонов (например, брадикинина) и нейропептидов. Сенсибилизация болевых рецепторов проявляется, например, воспалительной гипералгезией (повышенная болевая чувствительность). Кроме того, в стволе головного мозга имеются несколько областей, которые через нисходящие пути в спинном мозге осуществляют тормозящее влияние на вторичный нейрон и таким образом вызывают притупление болевой чувствительности. Этот механизм действия является обоснованием для применения препаратов витамина группы В в терапии компрессионных корешковых синдромов, основными проявлениями которых является боль [18]. По всей видимости, медиатором в данном случае выступает серотонин. В то время как активный метаболит В₆ участвует в синтезе серотонина в качестве кофермента, тиамин выполняет важную функцию при его депонировании и транспорте [14]. Именно здесь, возможно, находится точка реализации анальгетического действия фармакологических доз тиамина

и пиридоксина. Цианокобаламин способствует ремиелинизации через активацию трансметилирования благодаря влиянию на синтез фосфолипидов и протеинов миелиновых оболочек периферических нервов. Одновременное применение тиамина, пиридоксина и цианокобаламина влияет на стимуляцию аксоплазматической части транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холина.

Высокие дозы нейротропных витаминов группы В оказывают положительное влияние на регенерацию нервов. Это доказано результатами одновременного применения тиамина, пиридоксина и цианокобаламина на экспериментальной модели аллергического неврита у кроликов [19]. Неврологическая симптоматика при использовании этих препаратов появлялась значительно позже и была значительно слабее, чем у контрольной группы. Помимо этого, стимулируется «восстановительный механизм». Свойство данной комбинации веществ основано на фармакологических эффектах, характерных для высоких доз этих витаминов, и не зависит от их дефицита. Вероятно В₁ посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт, в то время как пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки. Комбинация В₁, В₆ и В₁₂ обеспечивает торможение ноцицептивных нейронов в дорсальных ядрах спинного мозга и в ядрах таламуса за счет стимуляции норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных систем [11, 22].

Одним из наиболее известных препаратов группы В является нейротропный комплекс Мильгамма (Верваг Фарма, Германия), который был зарегистрирован в России с 1995 г. Мильгамма отличается от традиционно применяющихся при корешковых синдромах нестеро-

идных противовоспалительных средств наличием прямого нейротропного действия, что в сочетании с высоким анальгезирующим эффектом позволяет устранить не только саму боль как симптом, но и причину ее возникновения. Инъекции Мильгаммы содержат: тиамин гидрохлорид – 100 мг, пиридоксин гидрохлорид – 100 мг, цианокобаламина гидрохлорид – 1000 мкг, а также лидокаин, что позволяет сделать инъекции безболезненными. Благодаря своему составу Мильгамма по скорости развития и продолжительности анальгетического эффекта после завершения курса терапии при болях в спине сопоставима с эталонным препаратом из группы НПВС – диклофенаком [4, 15, 21]. Восстановление метаболизма в нервных волокнах помогает добиться длительного терапевтического эффекта и пролонгировать период ремиссии до трех и более месяцев. Внутримышечное введение Мильгаммы позволяет в течение 2 дней купировать острый болевой синдром. После 10 ежедневных инъекций возможен переход на более редкие инъекции – 2-3 раза в неделю (в течение 2-3 нед) или переход на прием препарата Мильгамма композитум, что позволяет достичь стойкого положительного результата и уменьшить частоту и выраженность рецидивов болевого синдрома. При выраженном болевом синдроме, когда без назначения НПВС не обойтись, Мильгамма позволяет существенно снизить дозу и продолжительность приема этих препаратов, что уменьшает риск осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта и повышает безопасность терапии. Принципиальное отличие инъекционной формы данного препарата от других форм витаминов группы В заключается в следующем:

1. Высокие дозировки активных компонентов (не менее чем в 2 раза выше, чем в прежних формах выпуска).
2. Практически безболезненные инъекции за счет небольшого объема раствора

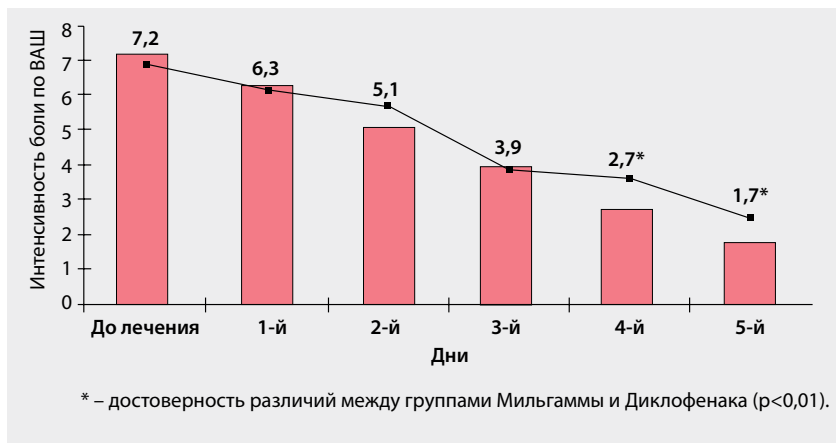


Рисунок. Динамика болевого синдрома

в ампуле (2 мл) и наличия местного анестетика лидокаина (20 мг) в каждой ампуле.

3. Наличие сразу трех нейротропных витаминов группы В в одной ампуле позволяет сократить продолжительность курса лечения в 3 раза.
4. Мильгамма выпускается только в Германии на заводах, имеющих сертификат GMP, что гарантирует высокое качество препарата.

Для длительного и профилактического лечения целесообразно использовать препарат Мильгамма композитум. В препарате содержится по 100 мг бенфотиамина и пиридоксина. Бенфотиамин обладает высокой биодоступностью и не разрушается тиаминазами кишечника [13, 20]. Учитывая, что эффективным является только лечение достаточно большими дозами тиамин, с достижением его высокой концентрации в крови и цитоплазме клеток, липофильные соединения имеют несомненные преимущества по сравнению с их водорастворимыми аналогами.

Пероральная терапия Мильгаммой композитум проводится в течение 4-6 нед по 3 драже в сутки. Двухэтапный курс терапии препаратами Мильгамма и Мильгамма композитум имеет патогенетическое обоснование: 10-дневный курс внутримышечных инъекций позволяет быстро достигать целевых концентраций тиамин

в плазме крови и купировать болевые симптомы; пероральный прием Мильгаммы композитум увеличивает эффективность инъекционного курса и пролонгирует лечебный эффект. В дальнейшем рекомендуется проводить терапевтический прием Мильгаммы композитум 2 раза в год.

Ряд исследований подтверждает высокую эффективность комбинированной терапии Мильгамма + диклофенак по сравнению с монотерапией диклофенаком. В одном из таких [23] демонстрируется положительная динамика болевого синдрома, по данным шкалы субъективных ощущений ВАШ (рис.).

Уже к 5-му дню инъекций Мильгаммы почти в 7 раз снизились болевые ощущения по сравнению с началом лечения.

Таким образом, современная стратегия терапии у пациентов с компрессионными корешковыми синдромами должна заключаться в подборе лекарственных средств в рамках комплексной программы, включающей использование нейротропных витаминов группы В и НПВП. При этом стоит заметить, что различные комбинации лекарственных средств должны применяться в строгом соответствии с выраженностью ключевых симптомов в разумной комбинации и последовательности. ■

Список литературы находится в редакции

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Мильгамма® Моно 300

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 07 ноября 2011 г.
№ 623

Торговое название
Мильгамма® Моно 300

Международное непатентованное название

Бенфотиамин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – бенфотиамин 300 мг,

вспомогательные вещества: ядро – кремния диоксид коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, повидон 30, тальк, глицериды с частично длинной цепью; оболочка – opadry tm white (07F28588), (гипромеллоза, тальк, титана диоксид E171, полиэтиленгликоль, натрия сахарин).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатой формы, с риской с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа

Витамины Код АТС A11DA03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После всасывания бенфотиамин проходит через желудок в неизменном виде, так как является устойчивым к кислой среде. Бенфотиамин всасывается в 12-перстной кишке пропорционально дозе, в отличие от водорастворимых производных тиамина, проявляющих кинетику насыщения в тонком кишечнике. Линейность всасывания бенфотиамин объясняется тем, что жирорастворимые вещества всасываются путем диффузии. Липофильность обладает не бенфотиамин, а его первый метаболит, S-бензоилтиамин. Если воссавшаяся доза пропорциональна AUC (площади под кривой «концентрация–время»), то усвоение бенфотиамин становится зависимым от дозы.

Распределение

S-бензоилтиамин, образующийся в стенке кишечника из бенфотиамин в результате отщепления монофосфатной группы, всасывается в кровь пропорционально дозе и распределяется по органам. Количество тиамин в организме здорового человека составляет около 30 мг, из них приблизительно 40% находится в мышечной ткани.

Тиамин распределяется в крови следующим образом: 75% обнаруживается в эритроцитах, 15% – в лейкоцитах и 10% – в плазме крови. В плазме тиамин связывается с альбуминами. В тканях содержится свободная форма тиамин и три фосфорилированные формы: тиаминмонофосфат (ТМФ), тиаминдифосфат (ТДФ) и тиаминтрифосфат (ТТФ). ТДФ составляет 80% от общего содержания, ТТФ – 5-10%, оставшаяся часть представлена ТМФ. Эти четыре формы являются взаимопревращаемыми. Бенфотиамин в большей степени удерживается в липофильных структурах, этим объясняется более высокое содержание бенфотиамин в нервной ткани.

Метаболизм

Около 50% тиамин выводится в неизменном виде или в виде сульфатных эфиров. Также образуется несколько метаболитов, среди них тиаминовая кислота, метилтиазол, уксусная кислота и пиримин.

После перорального приема бенфотиамин активность тиамин быстро повышается в крови, эритроцитах, спинномозговой жидкости и моче, как у субъектов с нормальным уровнем, так и при недостаточности тиамин в организме. В организме тиамин и его производные, растворимые в жирах, превращаются в биологически активный метаболит, тиамин дифосфат (ТДФ).

При ферментной трансформации бенфотиамин тиамин также образуются бензойная и гиппуровая кислоты. Образующийся тиамин при этом также может превращаться в тиаминовую кислоту, метилтиазол уксусную кислоту и пиримин.

Выведение

Избыточные количества бенфотиамин выводятся из организма с мочой в неизменном виде, в виде фосфорили-

рованных форм или метаболитов, включая пиримидин и молекулы тиазола. Выведение бенфотиамин происходит в две фазы. Альфа-фаза составляет 5 часов, бета-фаза составляет 16 часов для пероральных форм. После приема внутрь 100 мг бенфотиамин период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 4.1 ± 1.2 часа на 8-й день.

$T_{1/2}$ альфа-фазы составляет 5 часов, для бета-фазы – 16 часов. Биологический период полувыведения тиамин составляет от 9.5 до 18.5 дней.

После приема внутрь 100 мг бенфотиамин максимальные концентрации (С_{max}) в крови, составляющие 102 нг/мл, достигаются в течение 1.2 часа. На 8-й день перорального приема 100 мг/сутки бенфотиамин, достигаемая через 1.5 часа С_{max} составляет 140 нг/мл.

Фармакодинамика

Витамин В1 находится в большинстве продуктов питания в виде биологически активной формы, тиамин пирофосфата. При всасывании, при воздействии пирофосфатазы, находящейся в стенке кишечника, фосфатный остаток отщепляется. Всасывание тиамин происходит путем дозозависимого транспортного механизма, при назначении доз до 2 мкмоль происходит активное всасывание, и при назначении более высоких доз – пассивное всасывание.

В организме приблизительно 1 мг тиамин в сутки подвергается метаболизму. Избыточное количество тиамин выводится с мочой.

После приема внутрь бенфотиамин, жирорастворимой неактивной формы, в стенке кишечника при участии фосфатазы происходит дефосфорилирование до жирорастворимого S-бензоилтиамин (SBT). В сравнении с водорастворимыми производными тиамин данное вещество всасывается более эффективно и достигает внутриклеточного пространства из циркулирующей крови. Происходит ферментативное дебензоилирование до тиамин и последующее превращение, при воздействии тиаминкиназы, в активный кофермент, тиамин дифосфат. В сравнении с другими пероральными формами водорастворимых производных тиамин прием бенфотиамин позволяет достичь значительно более высоких внутриклеточных концентраций тиамин и активных коферментов.

Всасывание бенфотиамин пропорционально дозе, так как, в отличие от тиамин, благодаря растворимости в жирах, бенфотиамин не подвергается кинетике насыщения.

Установлено, что в организме биологически активные коферменты тиамин пирофосфат и тиамин трифосфат образуются в результате метаболизма бенфотиамин. На основании данных радиоавтограммы интактных животных с применением меченого бенфотиамин, самая высокая радиоактивность отмечается в головном мозге, миокарде и диафрагме.

Показания к применению

Лечение и профилактика дефицита витамина В1

- авитаминоз витамина В1, развивающийся при недостаточности питания, длительном парентеральном питании, гемодиализе, синдроме мальабсорбции, хроническом алкоголизме (алкогольная токсическая кардиомиопатия, энцефалопатия Вернике, синдром Корсакова), состояния, требующие повышенного количества витамина В1 - нейропатия и заболевания сердечно-сосудистой системы, вызванные недостаточностью витамина В1

Способ применения и дозы

Взрослым

Если не предписано иначе, препарат принимают по 1 таблетке в день. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Продолжительность лечения определяется в зависимости от эффективности и реакции организма.

Для лечения нейропатии препарат обычно принимают в течение 3 недель. Далее назначают поддерживающее лечение, длительность которого также определяется в зависимости от ответной реакции организма на терапию. Если после 4-недельного лечения не отмечается улучшения в состоянии, следует отменить препарат.

Пожилым пациентам

Рекомендуется обычная доза для взрослых, коррекции дозы не требуется.

Побочные действия

Очень редко (<1/10 000, включая единичные случаи)

- крапивница, экзантема
- тошнота

ВНИМАНИЕ!

Впервые в Казахстане!

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бенфотиамин/тиамин или другим ингредиентам препарата Мильгамма Моно 300
- декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения сердечной проводимости
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Тиамин дезактивируется в присутствии 5-фторурацила, так как последний конкурентным образом ингибирует фосфорилирование тиамин до тиамин пирофосфата. Бенфотиамин несовместим с окисляющими веществами, хлоридом ртути, йодидом, карбонатом, ацетатом, таниновой кислотой, а также фенотербиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой и метабисульфитом. Медь ускоряет разрушение бенфотиамин, кроме того, последний утрачивает свое действие при значении pH более 3.

Особые указания

В редких случаях, в ходе клинических исследований при лечении бенфотиамин развивались нарушения со стороны ЖКТ, такие как тошнота и др. Однако, не отмечалось значительного различия в частоте побочных эффектов, отмечавшихся в испытываемой группе и группе, получавшей плацебо. Причинная связь с бенфотиамин не подтверждена и может быть дозозависимой.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортом или потенциально опасными механизмами

Не требуется соблюдения особых мер предосторожности.

Передозировка

Нет сообщений о случаях передозировки препарата.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки ПВХ, покрытой поливинилхлоридом, и фольги алюминиевой с лакированием горячего уплотнения. По 3 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель

Реймэзер Спешэлти Продакшн ГмбХ, Германия, для Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия, Кальвер штрассе 7, 71034 Бёблинген.

Владелец регистрационного удостоверения

Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия

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

Представительство Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ в Республике Казахстан и Средней Азии, 050022, Алматы, ул. Богенбай батыра 148, оф. 303
тел./факс: (727) 255 83 48, 255 85 18;
e-mail: woerwag@mail.ru



Варианты поражения при дисциркуляторной энцефалопатии



Теленгатор А.Я.

Киевский медицинский университет УАНМ, г. Киев

Распространенность цереброваскулярных заболеваний среди населения высока (как во всем мире, так и в Украине). Помимо острых нарушений мозгового кровообращения распространены и хронические цереброваскулярные заболевания, прежде всего дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), которую обычно подразделяют на 3 стадии – I, II и III (Винничук С.М., Дубенко Е.Г., Мачерет Е.Л. и др., 2001; Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В., 2006; Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В., 2009; Маркин С.П., 2011; Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., 2010).

Рост количества ДЭ в последние десятилетия заставляет более пристально рассматривать проблему ДЭ, искать новые пути диагностики и дифференцированного лечения. Обычно выделяют ДЭ атеросклеротическую, гипертоническую и дисметаболическую.

Наша работа посвящена выделению вариантов поражения ДЭ в зависимости от локализации поражения.

Под нашим наблюдением было 100 больных (55 мужчин и 45 женщин в возрасте от 45 до 80 лет). Больных с ДЭ I ст. было 12 человек, с ДЭ II ст. – 73 человека, с ДЭ III ст. – 15 человек.

Диффузное поражение

В этом случае больные предъявляли жалобы на головные боли в различные часы дня (чаще днем и вечером) без рвоты и тошноты с локализацией головной боли в лобно-височной и затылочной областях, на головокружения (особенно при ходьбе, попытке лечь или встать), на шаткость

при ходьбе, снижение работоспособности, повышенную утомляемость, снижение внимания, памяти.

При неврологическом осмотре можно было обнаружить следующую симптоматику: слабость конвергенции, недостаточность лицевого нерва по центральному типу (чаще с одной стороны), иногда – девиацию кончика языка в ту или другую сторону, отмечались положительные субкортикальные рефлексy, в ряде случаев наблюдалась нерезко выраженная дизартрия. При проверке периостальных и сухожильных рефлексов на руках и ногах часто наблюдалось повышение и асимметрия их с той или другой стороны (по гемитипу) или с двух сторон, нередко наблюдались патологические стопные рефлексy Бабинского, Россоломо, Штрюмпеля с двух сторон или на стороне пирамидной недостаточности. Больной при проверке координаторных проб мог проводить их нечетко

(с нерезкой интенцией в конце пальценосовой пробы, нерезкой атаксией при коленно-пяточной пробе с одной или с двух сторон). Обычно в позе Ромберга больной пошатывался.

Диффузное поражение при ДЭ отмечено у 62 человек (62% случаев).

Корковое поражение

Больные обычно жаловались на головные боли в различные часы дня (без рвоты и тошноты) с локализацией боли в лобно-височных областях. Отмечались повышенная утомляемость больных, снижение работоспособности, внимания, памяти, темпа мышления, нарушение ночного сна (затруднения в засыпании, короткий ночной сон, иногда кошмарные сновидения), в ряде случаев отмечена повышенная сонливость днем. В 1% случаев наблюдались эпилептические припадки с потерей сознания и генерализованными судорогами.

При объективном обследовании наблюдалось снижение



внимания, памяти, темпа мышления, эмоционально-волевые нарушения, насильственный плач или смех. Неврологическое исследование позволило обнаружить частый положительный симптом Янишевского, недостаточность лицевого нерва по центральному типу и пирамидную симптоматику с одной или с двух сторон (иногда гемипарез), патологические субкортикальные и патологические стопные рефлексы. Больные часто были малоинициативны в разговоре, нередко односложно отвечали на вопросы, плоско шутили, были неопрятными, в ряде случаев отмечалось недержание мочи.

Корковое поражение отмечено у 10 человек (10% случаев).

Подкорковое поражение

При этом виде поражения больные жаловались обычно на ощущение скованности в теле, малоподвижность, затруднения при ходьбе, в речи. Отмечались гипомимия, брадикинезия, невыразительность речи, тихий голос, поперечная улыбка, сгорбленная спина, положительные субкортикальные рефлексы, повышение тонуса мышц рук и ног по экстрапирамидному или смешанному типу, в ряде случаев отмечались повышение

периостальных и сухожильных рефлексов на руках и ногах, патологические стопные рефлексы, патологический симптом Нойка. Может быть шаркающая походка, дрожание пальцев рук с одной или с двух сторон, движения головой по типу «да-да» или «нет-нет», движения пальцев по типу «счета монет». Таким образом, отмечалась паркинсоническая симптоматика.

Подкорковое поражение отмечено нами с различной степенью выраженности в 4% случаев из 100 наблюдавшихся больных. Гиперкинетические нарушения в наших наблюдениях не отмечались, хотя они могут быть у больных рассматриваемого контингента. Мы в наших наблюдениях не отметили ни одного случая синдрома Бинсвангера, который описан в литературе.

Дизнцефальное (гипоталамическое) поражение

Больные при этом поражении жаловались на появление пароксизмов (обычно после волнений, переживаний, физических и психологических перегрузок), ощущение дрожания в теле, появление чувства тревоги, страха (часто страха смерти), ощущение сердцебие-

ния, повышение артериального давления, чувство жара, головной боли. Нередко пароксизмы длились от нескольких минут до 1-2 часов, были склонны повторяться до нескольких раз в день. После окончания пароксизма могли возникать обильное мочеиспускание светлой мочой, сонливость. В ряде случаев вместо головной боли, повышения артериального давления наблюдались головокружения, снижение артериального давления, затрудненное дыхание.

Выделяют симпатикотонический, вагоинсулярный и смешанный виды вегетативных пароксизмов. Учитывая, что вегетативные пароксизмы нередко возникают после волнений, переживаний, на невротическом фоне, эту форму поражения, по-видимому, правильнее было бы рассматривать как корково-гипоталамическую форму ДЭ.

В наших наблюдениях указанное поражение среди больных с ДЭ отмечено в 11% случаев.

Стволовое поражение

Больные обычно жаловались на нарушения глотания (при употреблении твердой пищи и особенно жидкости), нару-

шения речи, снижение высоты голоса. В ряде случаев наблюдались жалобы на двоение в глазах, шум в голове, в ушах, головные боли, головокружения. Могли наблюдаться колебания артериального давления, его асимметрия с двух сторон.

При осмотре отмечались слабость конвергенции, косоглазие, горизонтальный нистагм при отведении глазных яблок в стороны, иногда птозирование верхнего века. Часто наблюдалась недостаточность лицевого нерва по центральному типу, в ряде случаев – девиация кончика языка в сторону, снижение экскурсий мягкого неба, дисфагия, дисфония, дизартрия. Отмечались положительные субкортикальные рефлексы; существенных нарушений тонуса мышц в конечностях у больных с этим уровнем поражения при ДЭ нами не отмечено. Периостальные и сухожильные рефлексы на руках и ногах нередко были повышены и асимметричны (по «шахматному типу»). Могли наблюдаться положительные патологические стопные рефлексы Бабинского, Россолимо, Бехтерева, Жуковского и др. Нередко отмечены нарушения координаторных проб, неустойчивость в позе Ромберга.

Следует указать, что у больных с ДЭ мы выделили верхнестволовое поражение (с частым поражением глазодвигательных нервов) и нижнестволовое поражение (с поражением IX–X, XII черепных нервов). Четких альтернирующих синдромов у больных этой группы нами не отмечено.

Указанное поражение отмечено у наших больных с ДЭ в 9% случаев.

Мозжечковое поражение

Больные часто жаловались на головокружения, неустойчивость и шаткость при ходьбе, бывали головные боли (иногда с тошнотой). При осмотре могли

определяться горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, нарушения координаторных проб, неустойчивость в позе Ромберга, шаткость при ходьбе. Иногда отмечались снижение мышечного тонуса в руках и в ногах, нарушение почерка больных, положительный симптом Стюарта-Холмса со стороны поражения. Больные при ходьбе часто шире, чем в норме, расставляли ноги, пошатывались, ходили с палочкой, иногда удерживались за окружающие предметы.

Мозжечковое поражение у наших больных отмечено в 3% случаев.

Поражение на уровне перекреста пирамид

Больные часто жаловались на ощущение слабости в руках или в ногах (иногда в руках и в ногах одновременно), нарушения чувствительности в них в виде «покалывания», снижение болевых ощущений, затруднения при ходьбе. При осмотре обычно удавалось обнаружить повышение мышечного тонуса в руках и в ногах по пирамидному типу, повышение периостальных и сухожильных рефлексов на руках и ногах (или с двух сторон, или по «шахматному типу»). В ряде случаев отмечены патологические стопные рефлексы, неустойчивость в позе Ромберга, отставание конечностей в пробе Барре.

Указанное поражение было отмечено у наших больных в 1% случаев.

Следует указать, что уровни поражения у наших больных выделены нами как уровни преимущественного поражения того или другого отдела головного мозга. Чаще отмечались сочетанные поражения с преобладанием того или иного отдела. Например, при вертебробазиллярном сосудистом поражении наблюдались нередко стволовые-

мозжечковые симптомы, при каротидном сосудистом нарушении отмечали корковые, корково-подкорковые симптомы и др.

Обращает на себя внимание то, что клинически выделенные нами уровни поражения у больных с ДЭ находили подтверждения при инструментальных исследованиях. Так, например, при диффузном поражении при магнитно-резонансно-томографических (МРТ) исследованиях часто отмечались явления атрофии коры головного мозга, многоочаговые дистрофические нарушения, расширение желудочковой системы головного мозга. При корковом поражении чаще отмечены явления атрофии коры головного мозга (преимущественно в лобных, теменных и височных областях). При подкорковом поражении дистрофические очаги, глиальные нарушения чаще отмечены в подкорковых областях, наблюдается явление расширения 3-го и боковых желудочков. При диэнцефально-гипоталамическом поражении отмечены аналогичные нарушения на МРТ. При стволовых нарушениях нередко наблюдались гидроцефалия 3-го и боковых желудочков, постишемические очаги в области ствола головного мозга. У 1 больного с мозжечковым поражением отмечена преимущественная атрофия коры мозжечка на МРТ.

Представляет интерес то, что проведенные реоэнцефалографические, доплерографические исследования сосудов головного мозга, как правило, также обнаруживали соответствие с клиникой преимущественного поражения каротидного или вертебробазиллярного сосудистого бассейна.

Выделенные нами варианты поражения при ДЭ могут оказать помощь при назначении адекватного лечения больным в каждом конкретном случае. ■

Солкосерил в фармакотерапии патологии сосудов: более 25 лет спустя



Виктор А.П.

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Поиск, разработка с использованием современных фармацевтических технологий и внедрение в клиническую практику лекарственных средств (ЛС), обладающих широкой метаболической активностью по отношению к поврежденным органам и тканям, является одним из актуальных направлений в современной медицине (В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, 2006; И.А. Мазур и соавт., 2007).

Особое место такие ЛС занимают в комплексной рациональной фармакотерапии кардиологических, неврологических, гепатологических и других заболеваний. Несмотря на дискуссии о роли и месте этих ЛС в терапии вышеуказанных системных патологий, накопленные к настоящему времени знания и практический опыт свидетельствуют об оптимистичных перспективах их применения.

К представителям данной фармакологической группы следует отнести препарат Солкосерил (Solcoseryl), появившийся в 1956-1957 гг. (В. Эхле, 1986). Это депротеинизированный гемодиализат, содержащий широкий спектр низкомолекулярных компонентов клеточной массы и сыворотки крови молочных телят. 1 мл раствора Солкосерила содержит 42,5 мг сухой массы активного вещества, представляющего собой совокупность ряда биологически активных соединений: субстратов пластического и энергетического обмена

(аланина, пролина, глутамата, лейцина, орнитина, которые принимают участие в ресинтезе глюкозы, регуляции обмена кальция); нейромедиаторов и их предшественников (холина, глутамата, аспартата, аденозина, таурина, глицина), а также пуриновых и пиримидиновых оснований (аденозина и уридина, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, захвате свободных радикалов, обмене простагландинов) (В.В. Афанасьев, 1997). Входящие в состав препарата микроэлементы участвуют в реализации активности супероксиддисмутазы.

В Швейцарии – стране-производителе – препарат был зарегистрирован в 1957 г. В нашей стране Солкосерил применяется с 1976 г., когда он впервые был зарегистрирован в СССР. В 1996 г. препарат прошел регистрацию в независимой Украине. Сегодня Солкосерил представлен в 50 странах мира (например, Япония ежегодно закупает 40% всего произведен-

ного объема этого ЛС). В ряде государств Западной Европы это ЛС зарегистрировано под другим торговым названием – Актигемил (Actihaemyl).

□ В механизме действия Солкосерила ведущим является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма: стимуляция поступления кислорода и транспорта глюкозы в клетки, повышение энергообразования, блокада перекисного окисления и усиление антиоксидантной защиты.

Солкосерил стимулирует образование коллагена и рост свежей грануляционной ткани, ускоряя таким образом процессы заживления ран, а также действует васкуляризации пораженных органов, что создает необходимые условия для восстановления функциональной активности тканей. Препарат содержит факторы, которые в условиях гипоксии способствуют улучшению обмена веществ

в тканях, ускорению репаративных процессов и во многих случаях уменьшению сроков реабилитации пациентов.

Таким образом, Солкосерил обладает комплексным действием на организм: нейропротекторным, антиоксидантным; препарат активизирует нейрональный метаболизм, улучшает микроциркуляцию и оказывает эндотелиальное действие.

Отличие Солкосерила от близких по составу и технологии производства препаратов заключается, по-видимому, в следующем (Z. Shen et al., 2000; M. Eckhard et al., 2005): благодаря диализу и ультрафильтрации при очистке сырья (крови) достигается более высокая концентрация действующего вещества (на 2,5 мг/мл больше, чем у аналогов).

□ **В составе препарата присутствуют оригинальные биологически активные компоненты, одним из которых является серофендиновая кислота, препятствующая повреждению нейронов при ишемии и на фоне значимого оксидантного стресса (как антиоксидант инактивирует свободные радикалы).**

Частью молекулы серофендиновой кислоты является диметилсульфоксид (ДМСО), обладающий рядом биологических свойств. Так, ДМСО способен связывать гидроксил-радикал (A.P. Reuvers, C.L. Greenstock, 1973). Кроме того, было показано, что ДМСО регулирует клеточную дифференцировку (P. Spessotto et al., 1993), клеточный цикл и апоптоз. Другая часть молекулы – атизандериват – способствует снижению накопления кальция внутри клетки, ингибирует перекисное окисление липидов и регулирует активность NO-синтазы (Z. Shen et al., 1990). В одном из исследований были показаны умеренные антиагрегантные свойства атизанде-

ривата (Z.M. Rugger, 1997). Еще одним компонентом является гексосилкерамид (незаменимая субстанция для синтеза миеллина, с которой связывают нейрои ангиопротекторное, а также ревазуляризирующее действие, т.е. активацию ангиогенеза).

В ряде исследований было определено влияние Солкосерила на метаболизм в митохондриях (T. Kininaka et al., 1991). Было установлено, что он оказывает действие на все фазы митохондриального дыхания: усиливает поступление кислорода, активирует окислительное фосфорилирование, уменьшает индекс АДФ/кислород (активируя H⁺-АТФазу), усиливает гидролиз АТФ, активирует окислительное фосфорилирование и синтез АТФ (N. Mori, 1974). Таким образом, депротеинизированный гемодериват телячьей крови увеличивает как синтез АТФ, так и потребление кислорода митохондриями.

Было также отмечено, что Солкосерил повышает активность цитохромоксидазы митохондрий (P. Spessotto et al., 1993), т.е. является активатором клеточного метаболизма в условиях ишемии клетки.

□ **Солкосерил за счет содержания холина и его предшественников может быть использован у больных с центральным холинергическим дефицитом, ассоциирующимся с нарушением когнитивных нарушений.**

Позитивное влияние препарата на упомянутые функции (в частности, на память и обучение) было подтверждено экспериментально и клинически (Е.И. Чуканова, А.Н. Боголепова, 2007).

Препарат также является прямым донором некоторых микро- и макроэлементов, в частности калия, селена и цинка.

Следует отметить, что перечисленные фармакологические

свойства впервые были описаны именно при изучении Солкосерила, а не препаратов этой группы, что легло в основу применения данного ЛС в терапии патологических процессов, связанных с нарушением трофики тканей (облитерирующих заболеваний сосудов конечностей, хронической диабетической ангиопатии, варикозных трофических язв); а также при ожогах и обморожениях, пролежнях, лучевых поражениях кожи, мацерации, пересадке кожи; заболеваниях слизистых оболочек ротовой полости (гингивитах, пародонтитах и стоматитах).

Известно, что в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний окклюзионно-стенозические поражения артериального русла нижних конечностей занимают третье место после коронарных (ишемическая болезнь сердца) и церебральных (инсульты) (ВОЗ, 1986). По данным Трансатлантического консенсуса (Transatlantic Inter-Society Consensus, TASC, 2000), их частота составляет 300 случаев на 1 млн населения в год. Сосудистая патология нижних конечностей является причиной около 90% случаев их ампутации. Особенностью облитерирующих артериопатий является тенденция к неуклонному прогрессированию. При атеросклерозе аортально-подвздошного сегмента 1/3 больных умирают в течение 5-8 лет от начала заболевания, в 25-50% случаев пациентам за такой же период ампутуют пораженную конечность.

Терапия окклюзионно-стенозических поражений артерий нижних конечностей включает контроль и коррекцию основных факторов риска (курения, артериальной гипертензии, гиподинамии, избыточной массы тела), хирургическое лечение (ангиопластику, эндартерэктомию, реконструктивные сосудистые операции, ревазуляри-

зирующую остеотрепанацию, ампутацию и др.), фармакотерапию (антиагреганты, антикоагулянты, антигипоксанты, вазодилататоры, простагландины, тромболитики, антибиотики, антиоксиданты, ангиопротекторы, гиполипидемические средства и др.) (Ю.В. Лукьянов и соавт., 2000; J.P. Cooke, V.J. Dzau, 1990).

Так, целью медикаментозной терапии при хронической ишемии атеросклеротического генеза является улучшение метаболизма: элиминация кислоты тканей, нормализация процессов окисления, повышение активности пируватдегидрогеназы, стимуляция деятельности митохондрий, повышение выработки высокоэнергетических фосфатов и усвоения глюкозы посредством стимулирования ее носителей. В связи с этим значительный интерес представляет применение препарата Солкосерил производства «Легаси Фармасьютикалз Свитселенд ГмбХ» для компании «Меда» (Швейцария). Учитывая его свойства, ряд клиницистов применили его в комплексном лечении окклюзионно-стенозных поражений артерий нижних конечностей (Ю.В. Лукьянов и соавт., 2000; П.И. Тураев и соавт., 2001; Е.А. Антипович и соавт., 2003; В.И. Бондарев и соавт., 2010; S. Horsch et al., 1994).

Важной проблемой общей врачебной практики и семейной медицины является профилактика и лечение варикозной болезни и хронической венозной недостаточности (ХВН), развивающейся на ее фоне, а также таких осложнений, как трофические язвы (ТЯ). Достаточно высокая заболеваемость ТЯ, огромный экономический ущерб вследствие временной потери работоспособности характеризуют эту патологию как важную медико-социальную проблему. По данным Всемир-

ной организации здравоохранения (2006), 25% трудоспособного населения и более 50% жителей Европы пенсионного возраста страдают ХВН. ТЯ является наиболее частым осложнением ХВН. Некомпенсированные формы заболевания чаще наблюдаются у пациентов пожилого возраста (25-30% случаев), однако некоторые проявления нарушений трофики кожи и подкожной клетчатки развиваются у большинства пациентов в молодом возрасте. ТЯ голени встречаются в 25-30% случаев и представляют сложную медицинскую проблему.

ТЯ снижают качество жизни пациентов, ограничивают их социальную адаптацию, вызывая физические и психоэмоциональные страдания. На основании многолетнего позитивного опыта ведения подобных пациентов Ю.В. Андрашко и И.В. Куценко (2009) был предложен эффективный метод консервативной фармакотерапии ХВН, который наряду с глюкокортикоидами (топическими), антибактериальными, мочегонными, антигистаминными и другими ЛС предусматривает активное применение Солкосерила в виде геля или мази в зависимости от фазы раневого процесса.

□ Как препарат, воздействующий на энергетический метаболизм тканей, нормализующий утилизацию глюкозы клетками, Солкосерил может успешно использоваться в терапии сосудистых осложнений сахарного диабета (Л.Т. Григорян, 2009). Эффективность лечения достигалась у 93% наблюдавшихся пациентов при отсутствии серьезных и несерьезных побочных реакций (ПР), требовавших отмены ЛС или изменения дозового режима.

В.И. Бондаревым и соавт. (2010) была подтверждена возможность применения Солкосерила в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа с синдромом диабетической стопы (СДС). Были изучены данные 117 пациентов с СДС (в возрасте от 21 до 82 лет), проходивших лечение в отделении хирургии на протяжении 2000-2010 гг. Нейропатическая форма СДС диагностирована у 17 (14,5%) больных, нейроишемическая – у 88 (75,2%), ишемическая – у 12 (10,3%). Хроническая критическая ишемия конечностей выявлена у 44 (37,6%) пациентов, 17 (14,5%) больных поступили в стационар с гангреной стопы (V степень по Wagner). При дуплексном сканировании выявлено, что в большинстве наблюдений (82%) магистральный тип кровотока был сохранен на бедре, у 67 (57,2%) пациентов магистральный и магистрально-измененный кровоток был сохранен на уровне подколенно-тибиального сегмента. Кровоток по передней и задней большеберцовым артериям не определялся у 39 (33,3%) пациентов, на тыльной артерии стопы – у 34 (29,1%) больных. Рентгенологическое исследование выявило наличие кальциноза сосудов стопы у 29 (24,7%) больных. Комплексное консервативное лечение включало также компенсацию углеводного обмена, антибиотикотерапию, применение антиоксидантов, в частности α-липоевой кислоты, разгрузку конечности, коррекцию иммунного статуса, местное лечение и терапию сопутствующей соматической патологии. Из ангиотропных препаратов 98,3% больных были назначены пентоксифиллин, простациклин, низкомолекулярные гепарины. Всем больным назначали также Солкосерил по 10 мл 2 р/сут в течение 10 дней в виде внутривенных инфузий, затем по 5 мл 1 р/сут

внутримышечно на протяжении 14 дней. У 93 (79,4%) пациентов удалось сохранить нижнюю конечность – ампутации были проведены лишь на уровне стопы. По мнению авторов, включение Солкосерила в курс лечения приводит к быстрому купированию перифокального реактивного отека, сокращает сроки заживления послеампутационных ран в среднем на $2,7 \pm 1,0$ сут. Авторы рекомендуют применение гемодеривата телячьей крови в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений СДС. Об осложнениях, которые привели к отмене препарата, авторы не сообщали.

□ Таким образом, Солкосерил можно рекомендовать для применения в комплексном лечении пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий нижних конечностей.

Результаты экспериментального (Г.А. Волохова и соавт., 2009), а также клинического изучения эффективности препарата в комплексной терапии больных ишемическим инсультом легкой и средней тяжести в возрасте от 47 до 78 лет свидетельствуют о положительной динамике при разных типах геморрагической трансформации инфаркта мозга и в раннем восстановительном периоде (С.М. Винничук, Т.А. Довбонос, 2002). По данным Е.И. Чукановой, А.Н. Боголеповой (2007), на основании комплексного клинико-инструментального обследования 243 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), получавших парентерально Солкосерил 2,0 мл 1 р/сут в течение 25 дней (2 курса в год) в сочетании с гипотензивными и антитромботическими препаратами, установлено выраженное положительное влияние на неврологическую симптоматику и ее регресс. При лечении Солкосерилом отмечен

феномен нарастания эффективности по окончании курса лечения, что способствует стабильному улучшению состояния пациентов с разными стадиями ДЭ. Комплексное лечение пациентов с ДЭ с использованием Солкосерила приводило к значительному снижению риска прогрессирования заболевания, а также к уменьшению риска развития транзиторных ишемических атак и инсультов по сравнению с соответствующими показателями у участников из группы контроля, получавших только базовую терапию. Результаты проведенного исследования подтвердили хорошую переносимость и безопасность Солкосерила при лечении пациентов с хронической недостаточностью кровообращения в исследуемых дозах (длительность лечения – 4 нед). ПР отмечены в 2,1% случаев (аллергические реакции у 5 больных). Данные ПР были купированы приемом антигистаминных препаратов и не требовали отмены препарата или изменения дозового режима. Все наблюдаемые пациенты оценили результаты лечения как положительные.

По данным лабораторных и инструментальных методов исследования, Солкосерил оказывал достоверное влияние на улучшение выраженной церебральной венозной дисциркуляции ($p < 0,001$), а также на улучшение показателей реограммы ($p < 0,001$), С-реактивного белка ($p < 0,05$) и уровня мочевины крови ($p < 0,05$). Таким образом, можно констатировать, что лечение Солкосерилом у больных ДЭ приводит к значительному клиническому улучшению, особенно у пациентов старших возрастных групп.

□ Выраженное клиническое улучшение в этой возрастной категории также было подтверждено исследованиями С.М. Кузнецовой и соавт.

(2009), изучавших показатели нейроиммунологического статуса у лиц в возрасте 50–65 лет с атеросклеротической ДЭ II ст. Были получены данные, свидетельствующие о нарушении всех звеньев иммунной системы у больных церебральным атеросклерозом, которые поддаются коррекции при применении Солкосерила.

На основании проведенных в ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины» (г. Киев) исследований В.В. Кузнецовым и И.С. Паламарчук (2009) Солкосерил предложен для внедрения в лечебно-профилактических учреждениях практического здравоохранения терапевтического профиля, в практику работы врачей-невропатологов с целью коррекции нейроиммунологических нарушений у больных пожилого возраста с атеросклеротической ДЭ II ст. Известен положительный эффект Солкосерила при проявлениях хронической ишемии мозга, заключающийся в улучшении памяти и внимания, уменьшении вегетативных нарушений, а также проявлений оксидантного стресса и печеночной недостаточности. Улучшение клинического состояния отмечалось также у пациентов с аневризматическими церебральными геморрагиями и атеросклерозом нижних конечностей.

По данным А.Ю. Руденко, Л.М. Башкировой (2009), положительное влияние Солкосерила проявляется в уменьшении частоты вегетативно-сосудистых пароксизмов, выраженности жалоб, частичной регрессии неврологических симптомов (за счет явлений вестибулярной и мозжечковой атаксии, пирамидной недостаточности), улучшении показателей реоэнцефалограммы и электроэнцефалограммы, проведенных в динамике. Назначение Солкосерила позволяет увеличить

эффективность лечения более чем на 50% у больных указанной категории, поэтому заслуживает внедрения в Украину.

Как следует из приведенных данных, медицинское применение Солкосерила сопровождается низкой частотой ПР. Среди последних преобладают несерьезные аллергические реакции (ВОЗ, 2011). Результаты анализа зарегистрированных ПР в соответствии с критериями ВОЗ (А.П. Виктор и соавт., 2007) позволяют утверждать, что Солкосерил является достаточно безопасным ЛС.

Дополнительные эффекты

Солкосерила наблюдаются в отношении ряда соматических заболеваний, которые часто встречаются у пациентов с цереброваскулярной патологией. Показан антиаритмический эффект препарата при лечении пациентов с разными формами ишемической болезни сердца и дисгормональной миокардиострофией, сопровождающихся желудочковой экстрасистолгией (Ю.В. Шубик, Б.А. Татарский, 1999).

□ Таким образом, врачам-клиницистам препарат хорошо известен в контексте лечения различной ишемической патологии,

в том числе окклюзионно-стенотических поражений артерий нижних конечностей, гнойных ран (В.Г. Мишалов и соавт., 2011). Кроме того, на протяжении десятилетий препарат успешно применяют дерматологи, гастроэнтерологи, стоматологи, окулисты, оториноларингологи. Солкосерил также является одним из наиболее изученных препаратов, применяемых в неврологии. ■

Список литературы находится в редакции

Солкосерил® — 55 лет опыта физиологического восстановления метаболизма

- Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей
- Хроническая ишемия мозга (ДЭ)
- Ишемическая болезнь сердца
- Артериальная гипертензия
- Хроническая венозная недостаточность
- Астения
- Сахарный диабет и метаболический синдром
- Естественное старение

Ишемия и нарушение микроциркуляции — универсальный патогенетический синдром

Энергетический дефицит и оксидантный стресс



КОМОРБИДНОСТЬ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ



Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей

Г.Р.Табеева, Ю.Э. Азимова
«Цереброваскулярные расстройства у лиц пожилого возраста»
Москва, 2010.



- Первый препарат, содержащий депротеинизированный гемодериват, который успешно применяется в 51 стране
- Высокая концентрация действующего вещества
- Высокая степень очистки

Форма выпуска: Ампулы по 2 мл № 25 и по 5 мл № 5 в картонной упаковке.
PC №284/11-300200000 от 22.12.2011

МЕДА

Представительство Товарищества с ограниченной ответственностью «МЕДА Pharmaceuticals Switzerland GmbH» («МЕДА Фармасыютикалз Швейцария ГмбХ»), 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 7, ПФЦ «Нурлы Тау», здание 4 А, офис 31
тел. + 7 727 311 04 30, 311 52 49, тел./ факс 277 77 32.
Адрес сайта www.medapharma.kz

Основные принципы лечения дисциркуляторной энцефалопатии



Раимкулов Б.Н.

Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) является одним из наиболее распространенных диагнозов в отечественной клинической практике. Под ним подразумевается прогрессирующее очаговое поражение вещества мозга, происходящее вследствие нарушения церебрального кровообращения. Этот термин был предложен **Е.В. Шмидтом** и **Г.А. Максудовым** в 1970-х годах и до сих пор используется в нашей стране чаще всего, несмотря на то, что он не представлен в перечне МКБ десятого пересмотра. Согласно последней классификации (**Супонева Н.А., 2005**) этой патологии соответствует рубрика **167.8 (хроническая ишемия мозга)** [1–3]. Основными причинами прогрессирующего расстройства мозгового кровообращения являются атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга, диабетическая церебральная ангиопатия, кардиальная патология, заболевания крови, системные васкулиты и другие, но ведущей является длительная артериальная гипертензия, приводящая к развитию множественных лакунарных инфарктов в глубоких отделах полушарий и основании Варолиева моста, часто протекающих моно- или асимптомно.

По данным ВОЗ, в связи с ростом атеросклероза во всем мире особое значение приобретает активное выявление и лечение больных с ранними формами церебрального атеросклероза [4]. Частота встречаемости ХИГМ увеличивается с возрастом пациентов, поскольку рассматриваемые этиологические факторы чаще наблюдаются именно в пожилом возрасте. Патоморфологические исследования подтвердили связь диффузной ишемии со снижением плотности белого вещества головного мозга. Повреждение проходящих в белом веществе нервных волокон приводит к разобщению коры головного мозга и нижележащих структур, что и обуславливает

основные клинические проявления заболевания (**Bouma G, Muizelaar JP, Vandroh K, et al., 1992**) [5].

Факторы риска ХИГМ делятся на две группы: 1 группа корригуемые – атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, алкоголь, недостаточная физическая нагрузка и 2 группа не корригуемые – пожилой возраст, мужской пол, наследственная предрасположенность. В последнее время все большее значение придается артериальной гипотензии, в т.ч. обусловленной неадекватно активным использованием гипотензивных препаратов [6]. Если при ишемическом инсульте обычно происходит фокальное

поражение мозга, то ДЭП характеризуется более постепенным развитием (часто с длительным периодом клинически «скрытого» течения), и мультифокальностью (диффузность) поражения мозга [7]. Свойственная ДЭП тенденция к прогрессированию обычно связана с накоплением (кумуляция) полиморфных ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге (**Tzourio C., Andersen C., Chapman N. et al. 2003**) [8]. Широкая популярность концепции ДЭП среди практических неврологов и отсутствие четких критериев диагностики привели к явной гипердиагностике ДЭП, особенно у пожилых пациентов. Следует признать, что

истинная распространенность хронической прогрессивной цереброваскулярной патологии остается неизвестной. Поскольку основным проявлением ДЭП является когнитивная дисфункция, ориентировочную оценку распространенности ДЭП можно сделать на основании проведенных в западных странах исследований распространенности сосудистых когнитивных расстройств. По данным различных авторов, когнитивные нарушения сосудистого генеза выявляются у 5-22% пожилых лиц [9, 10]. При аутопсии те или иные сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, обнаруживают примерно у трети пожилых лиц. Кумулятивная распространенность хронической цереброваскулярной патологии может составлять около трети пожилых лиц [11-17]. Дальнейшему развитию дисциркуляторной энцефалопатии также способствует остеохондроз, так как при этом заболеваний из-за деформации межпозвоночных дисков происходит компрессия позвоночных артерий, снабжающие мозг кровью [4, 5]. **Главные причины возникновения и развития дисциркуляторной энцефалопатии – артериальная гипертензия и атеросклероз** [18-21]. Артериальной гипертензией страдают более 40% взрослого населения России. Болеют практически люди всех возрастных групп и полов: мужчины и женщины, старики и молодежь. Только в 5% случаев причина возникновения гипертонии понятна. Это могут быть почечная недостаточность, эндокринные нарушения, атеросклероз и некоторые другие заболевания. В 95% случаев причина гипертонии остается невыясненной, именно поэтому ее называют эссенциальной (дословно – «как она есть, сама по себе») [22, 23].

Дисциркуляторная энцефа-

лопатия (ДЭП) тесно связана с артериальной гипертензией и сопровождается снижением реактивности сосудов, адаптацией к гипоксии, длительной недостаточностью кровообращения с нарушением обменных процессов в нервной ткани. Часто в течении ДЭП происходит развитие инсультов и сосудистой деменции, что проявляется прогрессирующими неврологическими и психическими расстройствами [24, 25]. Более тщательное изучение причинных факторов развития ДЭП выявила, что чаще это заболевание имеет тесную связь с артериальной гипертензией, атеросклерозом магистральных сосудов, в первую очередь, внутренних сонных и позвоночных артерий, сахарным диабетом второго типа. Эти факторы приводят к недостаточности мозгового кровообращения с формированием патологических изменений, формирующих ДЭП с процессами нейродегенерации, гибелью клеток, воспалением, с преимущественным поражением миелиновой оболочки и аксональных цилиндров [26-30].

Переходя к рассмотрению терапевтических аспектов ДЭП, следует подчеркнуть то, что идеальным лечением является воздействие на этиологический фактор и основные патогенетические звенья. Но ввиду того, что лечение атеросклероза и причин сосудисто-мозговой недостаточности является сложной проблемой, то и не всегда достигается эффект от проводимой терапии. Вторичная профилактика сосудистой мозговой недостаточности включает использование лекарственных средств и хирургическое лечение (операции на магистральных сосудах головы при наличии соответствующих показаний). Это приводит к улучшению церебрального кровотока и метаболизма. Кроме того, проводится симптома-

тическая терапия и общетерапевтические меры. С учетом этиопатогенетических механизмов заболевания важную роль ряд исследователей отдают созданию положительных эмоций и расширение физических возможностей (Tattersall R.B., 1981; Shamaev M.M., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. 2001) [31, 32].

Лечение когнитивных нарушений при ДЭП должно, прежде всего включать меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, коррекции других клинических проявлений заболевания [11, 12, 13].

Этиотропная и патогенетическая терапия недостаточности мозгового кровообращения должна быть в первую очередь направлена на лежащие в основе хронической сосудистой мозговой недостаточности патологические процессы, такие как артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, заболевания сердца и др. Необходимо проводить адекватную антигипертензивную терапию, так как артериальная гипертензия является одним из наиболее сильных и самостоятельных факторов риска острых нарушений мозгового кровообращения. Длительная неконтролируемая артериальная гипертензия приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки артерий небольшого калибра (артериолосклероз), что лежит в основе хронической ишемии глубинных отделов головного мозга [35]. Кроме того, сегодня доказано, что артериальная гипертензия является также фактором риска нейродегенеративного процесса, который нередко осложняет течение сосудистой деменции. Проведение адекватной антигипертензивной терапии является существенным фактором вторичной профилак-

тики нарастания психических и двигательных симптомов ДЭП. Следует стремиться к полной нормализации артериального давления (целевые цифры – не более 140/80 мм рт.ст.), что по данным международных исследований, достоверно уменьшает риск как острых нарушений мозгового кровообращения, так и сосудистой и первично-дегенеративной деменции. Однако нормализация артериального давления должна производиться медленно, в течение нескольких месяцев. Быстрое снижение артериального давления может приводить к усугублению церебральной перфузии вследствие неправильной реактивности измененных липогиалином артериол [36, 37].

Согласно современным данным о механизмах развития ДЭП, разработаны способы предупреждения и лечения этой патологии. К ним относятся: применение антиагрегантов и антигипертензивных средств, вазодилататоров, нормализация углеводного и липидного обмена, активация процессов нейропластичности. Используются липотропные вещества холинхлорид, липокаин, метионин, гистидин, линетол, цистерин и холестерамин, которые препятствуют всасыванию холестерина в кишечнике [38].

Коррекция гиперлипидемии позволяет замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снижает вязкость крови (что особенно важно при диффузном поражении мелких мозговых артерий), а также предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца. Статины, помимо снижения уровня холестерина, могут оказывать антитромбогенный и антиоксидантный эффекты, замедлять накопление в мозге β -амилоида. Показано, что статины могут замедлять прогрессирование

диффузного поражения белого вещества [43]. Важное значение могут иметь также адекватная коррекция сахарного диабета и метаболического синдрома, поддержание адекватной физической активности. При высоком уровне гомоцистеина показано назначение фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} , однако и в этом случае доказательств положительного влияния снижения уровня гомоцистеина на когнитивный статус пока не получено. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, а также имеющих выраженный атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы или сосудистые очаги при КТ или МРТ, целесообразен длительный прием антиагрегантов (например, ацетилсалициловой кислоты в дозе 50-300 мг 1 раз/сут.). Вместе с тем необходимо отметить отсутствие доказательств способности антиагрегантов сдерживать нарастание когнитивных нарушений. При наличии обширного лейкоареоза и микрогеморрагий на МРТ **применение** высоких доз антиагрегантов и антикоагулянтов сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений [44]. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также с помощью препаратов, улучшающих функцию эндотелия (периндоприл, статины, галантамин), средств, улучшающих микроциркуляцию (например, пентоксифиллин), а также мерами, направленными на уменьшение вязкости крови и улучшение венозного оттока. Несмотря на широкую популярность так называемых «вазоактивных средств», их роль в **лечении** ДЭП окончательно не определена. Необходима адекватная коррекция сопутствующей соматической патологии, в частности сердечной и дыхательной недостаточности, гипотиреоза и т.д. Для улучшения

когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы: 1) препараты, воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы (холинергические, глутаматергические, моноаминергические и др.); 2) препараты с нейротрофическим действием; 3) препараты с нейрометаболическим действием; 4) препараты с вазоактивным действием [15]. Существенная проблема заключается в том, что в отношении большинства из них отсутствуют данные плацебо-контролируемых исследований, которые бы убедительно подтверждали их эффективность. На сегодняшний день у больных с уже развившейся сосудистой деменцией в контролируемых исследованиях показана способность ингибиторов холинэстеразы (галантамин, donepezil, ривастигмин) и модулятора глутаматных рецепторов мемантина улучшать когнитивные функции [36, 38, 39]. Но в среднем их эффективность следует расценить как умеренную, более того, их **применение**, согласно данным контролируемых исследований, не приводит к существенному улучшению повседневной активности (повидимому, за исключением тех случаев, когда сосудистая патология мозга сопровождается альцгеймеровскими изменениями). Не удалось в плацебо-контролируемом исследовании подтвердить положительное влияние на состояние повседневной активности у больных с сосудистой деменцией и антагониста кальция нимодипина, который тем не менее замедлял когнитивное снижение у этой категории больных [12, 44]. У больных с более ранней стадией ДЭП (при легких и умеренных когнитивных нарушениях) обнадеживающие данные получены при **применении** агониста дофаминовых рецеп-

торов перебила и некоторых других средств. Тем не менее, существующие методы **лечения** не решают вопроса коррекции когнитивных нарушений у всех пациентов. Сохраняется потребность в препаратах с другим механизмом действия, способных улучшать когнитивные функции.

Существующие на сегодняшний день экспериментальные данные свидетельствуют о способности растительных препаратов, в частности приготовленных на основе Гинко Билоба, улучшать память, способность к обучению, увеличивать число нейронов в области гиппокампа, усиливать действие фактора роста нервов.

Изучение лечебных свойств препаратов, изготавливаемых из **Ginkgo biloba**, началось с 1960-х гг. и первоначально связано с именем немецкого исследователя W. Schwabe [23, 37]. В настоящее время состав и механизм действия стандартизированного **экстракта Ginkgo biloba (EGb 761)** – Танакан хорошо изучены. Основные биологически активные компоненты препарата Танакан – это флавоногликозиды (кверцетин, кемпферол, изорафнетин), составляющие около 25% **экстракта**, и терпенлактоны (гинколиды А, В, С и билобалид), составляющие около 5% **экстракта** [23, 31, 37]. Согласно экспериментальным данным, компоненты **EGb 761** оказывают антиоксидантный, вазодилаторный, антиагрегантный, противовоспалительный эффекты, стабилизируют состояние митохондриальных мембран, защищают нейроны от ишемии, снижают вязкость крови, тормозят формирование β -амилоида, усиливают активность холинергической системы [11, 12]. Это лежит в основе увеличения репаративных свойств структур головного мозга, при котором открываются возможности компенсации церебральных функций. Меняется

соотношение ацетилхолинэстеразы к ацетилхолинэстеразе. Это свидетельствует о том, что тот уровень ацетилхолина, который уменьшается как при нормальном состоянии, так и при болезни Альцгеймера, удается либо стабилизировать, либо несколько увеличить. Кроме того, увеличивается количество М-холинергических рецепторов в коре.

Танакан назначают в таблетках по 40 мг х 3 раза в день, или в виде 1,0 мл раствора для приема во внутрь 3 раза в день. При этом продолжительность курса лечения составляет от 1 до 3 месяцев. Круг показаний данного препарата не ограничивается различными формами энцефалопатий. Его часто используют при различных симптомах и синдромах, сопровождающих ДЭП: различных форм нейросенсорных нарушений, астенических состояниях, нарушениях периферического кровообращения, энцефалопатиях различного генеза, последствиях черепно-мозговых травм и инсультов. Механизм данного препарата основан на патогенетических механизмах воздействия на все уровни развития ДЭП (его влияние на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови, микроциркуляцию, вазомоторные реакции кровеносных сосудов, при этом также улучшаются процессы кровоснабжения мозгового кровообращения и снабжения кислородом и глюкозой головного мозга. Описаны вазорегулирующее действие данного препарата на всю сосудистую систему: вены, артерии, капилляры. Также действие препарата основано на агрегации эритроцитов (anti-sludge effect), оказывает тормозящее влияние на фактор агрегации тромбоцитов (anti-PAF effect), препятствует тромбообразованию и следовательно уменьшается риск развития ишемических инсультов. Нормализуются метаболиче-

ские процессы, оказывает антигипоксическое действие на ткани. Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран. Оказывает выраженное противоотечное действие на уровне головного мозга и периферии. Воздействует на высвобождение, повторного поглощения и катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, ацетилхолина) и на их способность связывания с мембранными рецепторами.

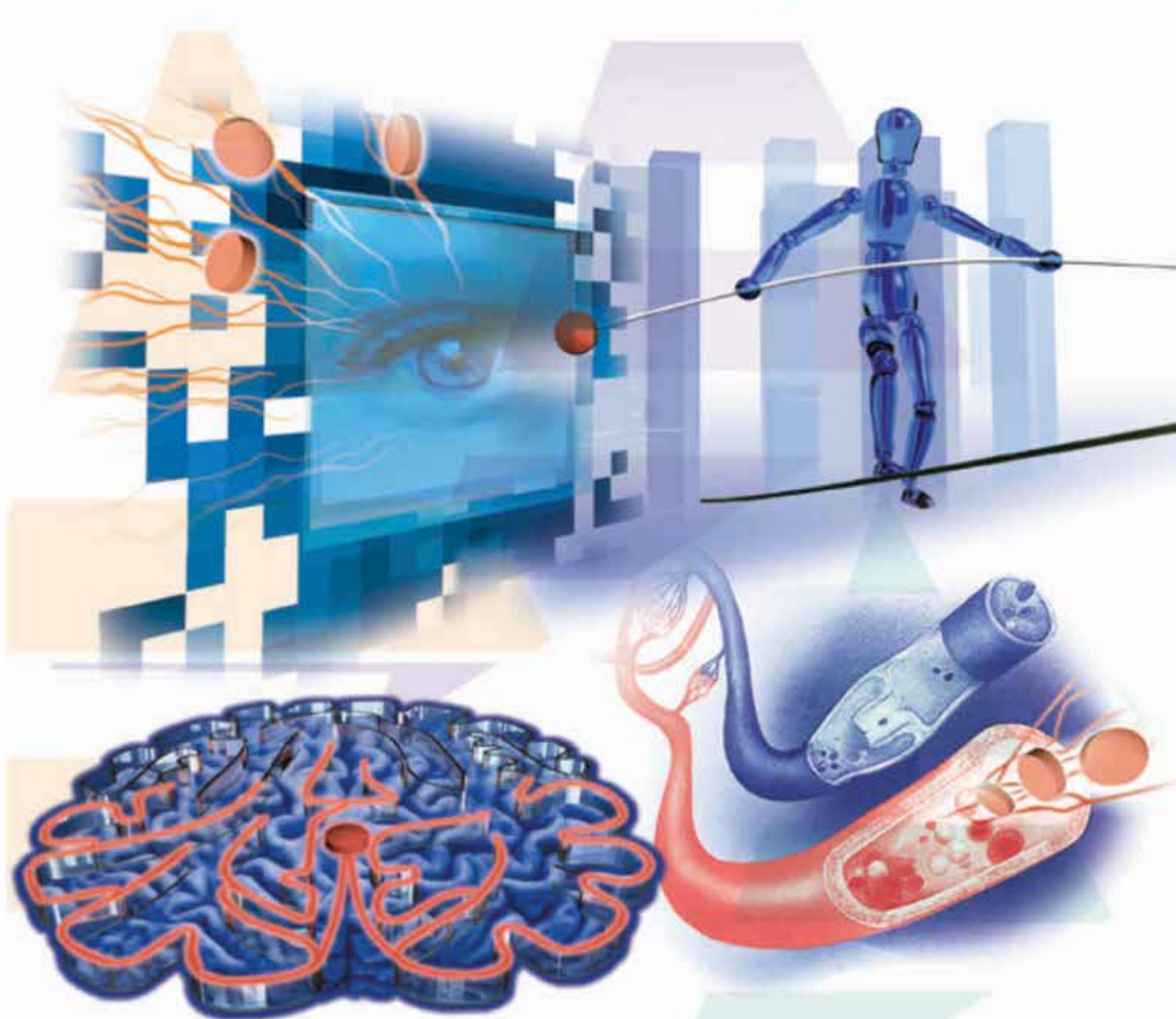
У лиц пожилого и старческого возраста, укладывающихся в пределы возрастной нормы, препарат Танакан улучшает когнитивные функции и может предупредить когнитивное снижение [14]. Следует подчеркнуть, что приведенные данные по эффективности и безопасности относятся лишь к стандартизированному препарату EGb 761, каким является Танакан, и не распространяются на те препараты Ginkgo biloba, состав которых не стандартизирован.

Длительный опыт применения препарата Танакан, достаточно убедительно свидетельствует о полинаправленности и высокой эффективности препарата Танакан /EGb-761/, уникальной гармоничности и сбалансированности его фармакотерапевтических возможностей, практически полной безопасности при длительном применении. Все это, несомненно, позволяет отнести его к числу наиболее перспективных современных лечебных, профилактических и реабилитационных средств для терапии широкого спектра сомато-неврологических заболеваний. Широкое и адекватное применение Танакана, безусловно, будет способствовать оптимизации качества медицинской помощи значительному контингенту больных. ■

*Список литературы
находится в редакции*

танакан EGb 761

энергия мозга



Церебропротектор



Танакан EGb 761

энергия мозга

Регистрационный номер: РК-ЛС-5-№ 003278 от 10.08.2011

Регистрационный номер: РК-ЛС-5-№003277 от 10.08.2011

Разрешение «№ 3494 от 10.08.2012»

Торговое название

Танакан® EGb761

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 40 мг

Раствор для приема внутрь 40мг/мл

Состав

Одна таблетка и 1 мл раствора содержат:

активное вещество: экстракт Гинкго Билоба стандартизированный EGb 761 – 0,040 г, содержащий 24% гингко гликозидов и 6% гинколидов-билобалидов

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для лечения деменции

Код АТХ N06DX02

Фармакологические свойства

Стандартизированный и титрованный растительный препарат, действие которого обусловлено влиянием на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови и микроциркуляцию, а так же вазомоторные реакции кровеносных сосудов.

Препарат улучшает мозговое кровообращение и снабжение мозга кислородом и глюкозой.

Обладает вазорегулирующим действием на всю сосудистую систему: артерии, вены, капилляры.

Способствует улучшению кровотока, препятствует агрегации эритроцитов (anti – sludge effect).

Оказывает тормозящее влияние на фактор активации тромбоцитов (anti – PAF effect).

Нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие на ткани.

Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран.

Оказывает выраженное противоотечное действие, как на уровне головного мозга, так и на периферии.

Воздействует на высвобождение, обратный захват и катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами.

Показания к применению

- когнитивный и нейросенсорный дефицит различного генеза (за исключением болезни Альцгеймера и деменции различной этиологии);

- перемежающаяся хромота при хронических облитерирующих артериопатиях нижних конечностей (2 степень по Фонтейну);

- нарушения зрения сосудистого генеза, снижение его остроты;

- нарушения слуха, звон в ушах, головокружение и расстройства координации преимущественно сосудистого генеза;

- болезнь и синдром Рейно

Способ применения и дозы

- таблетки, покрытые оболочкой: внутрь, по 1 таблетке 3 раза в сутки во время еды, запивая ½ стакана воды.

- раствор для приема внутрь: по 1 дозе (1 мл) раствора для приема внутрь 3 раза в сутки во время еды, предварительно растворив в 1½ стакана воды. Используйте прилагаемую пипетку-дозатор: 1 доза = 1 мл раствора.

Продолжительность курса лечения составляет от 1 до 3 месяцев.

В педиатрической практике раствор применяется с 6 лет.

Побочные действия

Редко: расстройства пищеварения, кожные аллергические реакции, головные боли

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;

- беременность и период лактации (в связи с отсутствием клинических данных);

- детский возраст до 6 лет (для раствора)

Особые указания

Первые признаки улучшения состояния проявляются через 1 месяц после начала лечения.

Таблетки, покрытые оболочкой: поскольку препарат содержит лактозу, он противопоказан лицам с врожденной галактоземией, синдромом глюкозной или галактозной мальабсорбции или с лактазной недостаточностью.

Раствор для приема внутрь: спирт, содержащийся в данном препарате, составляет 57 объемных %, т.е. 0,45 г спирта в каждой принимаемой дозе (на 1 дозу)

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку. По 2 или 6 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку. По 30 мл во флаконе из темного стекла с навинчивающейся пластиковой крышкой белого цвета.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Бофур Ипсен Индастри, Франция
Beaufour Ipsen Industrie –
28100 Dreux (France)

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения IPSEN PHARMA SAS, Франция

Имеются противопоказания.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией!

 **IPSEN**
Innovation for patient care

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство АО IPSEN PHARMA (Ипсен Фарма) в РК 050040 г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 45, оф.2. Тел./факс: 8 (727) 2646448. 2646620, 2646715
Адрес электронной почты: aigul.ismagulova@ipsen.kz

Фармакорезистентность при эпилепсии: возможности коррекции лечения



Дущанова Г.А.

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Заболеваемость эпилепсией составляет 50–70/100000 чел., распространенность 5–10/1000 чел., не менее 1 припадков в течение жизни переносят 5% населения, у 20–30% больных заболевание является пожизненным.

В 1/3 случаев причина смерти больных связана с припадком или эпилептическим статусом [1]. Около 5% людей в популяции хотя бы один раз в жизни переживают эпилептический приступ (исключая пациентов с фебрильными припадками) и около 20% из них в дальнейшем имеют повторные эпилептические приступы [2, 3]. По данным Hauser [4], часто-

та встречаемости эпилепсии составляет 8–10 человек на каждую 1000 населения, в среднем 0.5–1% популяции. Как правило, около 60–70% пациентов хорошо контролируются с помощью одного антиэпилептического препарата (АЭП), выбор которого базируется на принципах диагностики типа эпилептического припадков или синдрома эпилепсии согласно

Международной классификации эпилепсии и эпилептических приступов [5–7].

Эпилепсия является полипатогенетическим заболеванием. Общими патогенетическими факторами эпилептического приступа (ЭП) являются эпилептический очаг, эпилептическая готовность мозга и пусковой фактор. Весьма схематизированные представления о патогенезе заболевания в целом, и особенно в случаях прогрессирующего течения, предполагают последовательную цепь патофизиологических явлений: эпилептический нейрон – эпилептический очаг – эпилептическая система – эпилептический мозг.

Перечисленные понятия являются преимущественно нейрофизиологическими категориями, однако, в формировании каждого из них принимают участие и многие другие факторы в качестве самостоятельных звеньев патогенеза: эндокринные, иммунологические, нейрохимические, возрастные, генетические и др. В целом, традиционная на сегодня схема патогенеза ЭП и эпилепсии представляет собой лишь конечный результат

Дущанова Гульсум Абдурахмановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и основ психологии Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии (ЮКГФА). Высококвалифицированный клиницист, ведет большую научно-педагогическую, научно-исследовательскую и общественную работу. Заведовала кафедрой нервных болезней Южно-Казахстанской государственной медицинской академии 1994–2009 гг., ведет кафедру неврологии, психиатрии и основ психологии ЮКГФА с 2009 г. и по настоящее время. Была членом Экспертного совета по клиническим дисциплинам (неврология, психиатрия) ВАК РК.

Автор более 252 научных работ, в том числе – 2 монографий, 2 учебников на казахском языке по неврологии и иглорефлексотерапии, 2 электронных пособий по неврологии на казахском и русском языках, более 25 учебных пособий, 2 патентов на изобретение.

Под руководством проф. Дущановой Г.А. защищены – 1 докторская, 12 кандидатских диссертаций и продолжают научные исследования ее учеников в области неврологии.

Награждена значком «Отличник здравоохранения РК», является обладателем звания «Жыл оқытушысы-2005» и государственного гранта «Лучший преподаватель вуза» РК 2007 г.



сложного, динамического взаимодействия индивидуальной для каждого больного констелляции интимных процессов, развертывающихся на молекулярном, внутриклеточном, межнейрональном, системном и организменном уровнях и подлежащих дальнейшему изучению.

Эпилепсия – заболевание, требующее длительной, многолетней (не менее 2 лет после прекращения приступов) терапии. Эта терапия имеет принципиальное значение для здоровья больного, качества жизни; ее эффект в большинстве случаев очевиден [8, 9].

Пациенты с устойчивыми к лечению формами эпилепсии – это наиболее важная и трудная проблема, с которой сталкиваются врачи-неврологи, и представляют диспропорционально большую группу среди всех больных эпилепсией. Даже после оптимального назначения известных антиэпилептических препаратов у 10-30% больных эпилепсией, по данным различных авторов, сохраняются эпилептические приступы [10, 1].

При установлении фармакорезистентности у больных эпилепсией необходимо точное выявление возможных причин, т.к. зачастую неэффективность фармакотерапии у больных эпилепсией является результатом неверно подобранного неадекватного антиэпилептического лечения, что значительно ухудшает прогноз [11].

Целью лечения эпилепсии является предотвращение развития приступов с применением антиэпилептических препаратов (АЭП) и обеспечением постоянной адекватной их концентрации в крови [12].

В настоящее время разработаны принципы медикаментозной терапии эпилепсии, при соблюдении которых можно получить достаточно хороший эффект и контроль над припадками [6].

Препаратами I ряда при большинстве форм припадков являются карбамазепины и вальпроаты.

Ряд препаратов – карбамазепины, вальпроаты, фенитоин, фенobarбитал, ламотриджин – обладают достаточной эффективностью, однако фенobarбитал и фенитоин не являются препаратами выбора вследствие побочных явлений, а новые антиэпилептические препараты – вследствие высокой стоимости. Отмена препарата – постепенная, с обязательным учетом формы эпилепсии и его прогноза, возможности возобновления приступов, индивидуальных особенностей пациента (следует принимать во внимание как медицинские, так и социальные факторы). Отмена антиэпилептической терапии проводится, как правило, не менее чем через 2-3 года после полного прекращения приступов. Необходим учет интересов больного (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости препаратов).

Новые препараты, в частности ламотриджин, применяются при резистентной к лечению препаратами выбора эпилепсии, как правило, в качестве дополнительной терапии (в ряде случаев возможна монотерапия). Взаимодействие препаратов – в большинстве случаев обусловлено влиянием на систему микросомальных ферментов печени (индукцией или ингибированием).

Фармакорезистентность – продолжение приступов несмотря на адекватное антиэпилептическое лечение, включая комбинированную терапию минимум двумя препаратами, содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень, что требует дополнительного обследования больного и решения вопроса о хирургическом лечении эпилепсии. У больных, резистентных к консервативному лечению (не более 10-15% всех больных), рассматривается вопрос о хирургическом лечении эпилепсии.

По литературным данным, доля больных с фармакорезистентными формами эпилепсии, приводимая

различными авторами, составляет: 30% [13], 20-25% [14], 20% [15], 10-15% [4]. Возможно такой разброс объясняется увеличением количества новых антиэпилептических препаратов, разработанных в последние годы: тиагабин, вигабатрин, ламиктал и другие, которые показали свою эффективность как дополнительные препараты к препаратам первого ряда [15].

Теоретически «неуправляемость» или резистентность приступов определяется как персистенция приступов, несмотря на лечение, максимально толерантными дозами всех имеющихся в распоряжении антиэпилептических препаратов в монотерапии и во всех возможных комбинациях. Несмотря на кажущуюся простоту, это определение весьма проблематично использовать на практике. Существует довольно большое количество антиэпилептических препаратов и еще большее число их возможных комбинаций. Даже при возможно кратких сроках применения каждого из препаратов и каждой комбинации лекарств, необходим десяток лет, чтобы соответствовать вышеописанному определению.

Таким образом, перед врачом возникает два вопроса: первый – как установить фармакорезистентность (и какое определение термина «фармакорезистентная эпилепсия» использовать на практике) и второй – какое минимальное время необходимо для установления и доказательства неуправляемости приступов [16].

В настоящее время наиболее часто используется следующее определение фармакорезистентности:

Фармакорезистентность – это невозможность достичь полного или почти полного контроля над припадками при помощи адекватно подобранных противоэпилептических средств. По данным ВОЗ (2008), подавляющее большинство больных эпилепсией не получает адекватного лечения вследствие чего в большинстве случаев, фор-

мируется фармакорезистентность к ПЭП 1 и 2 очереди выбора [17].

Фармакорезистентность считается установленной, если у пациента были применены препараты первого ряда (карбамазепин, вальпроаты) в монотерапии и в комбинации, в максимально переносимых дозах и с приемлемыми для пациента пробочными эффектами, несмотря на плазменные уровни АЭП [15, 18]. Однако, по международным понятиям, фармакорезистентность может быть установлена только после применения одного или нескольких «новых АЭП». В наших условиях это не всегда выполнимо в связи с отсутствием информации, в доступности собственно самих «новых АЭП», особенно в регионах, некоторая «запущенность» наших пациентов в лечебно-диагностическом плане. Таким образом, мы учитывали данное условие при установлении фармакорезистентности.

С целью выявления факторов, влияющих на развитие резистентности при идиопатической эпилепсии, нами проведено исследование в соответствии с международными стандартами.

Из 892 больных эпилепсией, наблюдавшихся нами в течение 2-х лет, в исследование включено 89 больных в возрасте от 17 до 55 лет, направленных с резистентными формами эпилепсии, с наиболее полной информацией о ранее принимаемой терапии и ее эффективности. Предварительно у всех больных изучались анамнестические данные, соматический и неврологический статус, результаты нейрофизиологических исследований, электроэнцефалографического исследования, магнитно-резонансного и/или компьютерного томографического обследования. Учитывались наследственность пациентов, национальность, возраст к началу заболевания, форма припадков, их синхронность, полиморфизм, характер течения, зависимость от внешних факторов, перенесенные черепно-мозговые

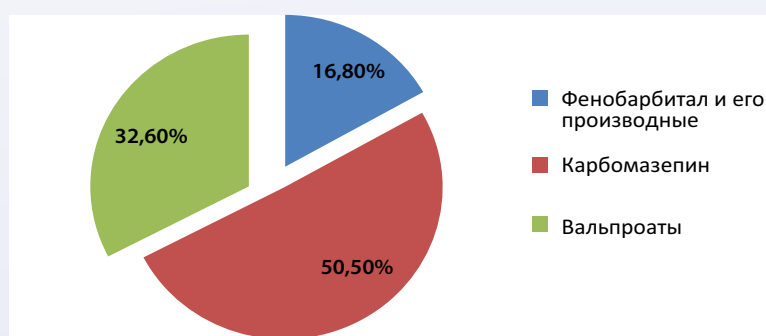


Рисунок 1. Антиэпилептические препараты применявшиеся у больных эпилепсией

травмы, инфекционные и соматические заболевания, психологическая зрелость больных.

Анализ анамнестических данных показал, что больные с продолжительностью болезни до 5 лет составили 24,8%, 6-10 лет – 48,3%, 11-15 лет – 17,7%, 16 лет и более – 9,2%. Установлено, что больных с полиморфными припадками было больше на 16,4%, чем с мономорфными приступами. Среди полиморфных припадков преобладали сложные парциальные приступы и генерализованные припадки. У 65 больных (73,1%) наблюдались частые припадки, из них до 4 раз в неделю у 47,2%, а ежедневные – у 25,8%. Припадки средней частоты наблюдались у 24 больных (26,9%), редкие припадки отсутствовали. Это свидетельствует о значительной тяжести болезни у обследованного контингента больных. По данным анамнеза (включая опрос родителей и/или родственников пациентов) выявлены следующие возможные этиологические факторы развития эпилепсии у наблюдавшихся больных: перинатальная патология (гипоксия, родовая травма) – у 33 (37,0%) больных, перенесенные нейроинфекции в

виде менингита, менингоэнцефалита, арахноидита вирусного или отогенного генеза в постнатальном периоде у 21 (23,6%) человека, постнатальные черепно-мозговые травмы, часто повторные – у 13 (14,6%) больных, неблагоприятная наследственность в виде хронического алкоголизма у родителей, мигрени отмечены у 9 (10,1%) человек; у 7 (7,8%) пациентов родители страдали эпилепсией, 6 (6,7%) больных указывали на предполагаемую эпилепсию у дальних родственников. Анализ особенностей акушерского анамнеза матерей показал, что перинатальная патология в виде травм в родах, акушерских пособий, асфиксии в родах имели место у 37,0% больных. Кроме того, у 6,1% больных матери при беременности перенесли острую вирусную инфекцию.

На первом этапе нашего исследования проводился анализ лечения, которое пациенты получали до начала исследования. При этом выявлено, что все они получали неадекватную противоэпилептическую терапию: 93,4% больных получали некорректную политерапию, 6,6% – получали некоррект-

Таблица 1. Средние дозы применявшихся антиэпилептических препаратов

Название препарата	Количество больных, N	Средняя доза, мг М±о
Фенобарбитал	15	112,4±66,36
Карбамазепин	45	494,17±236,42
Вальпроаты	29	737,88±370,91

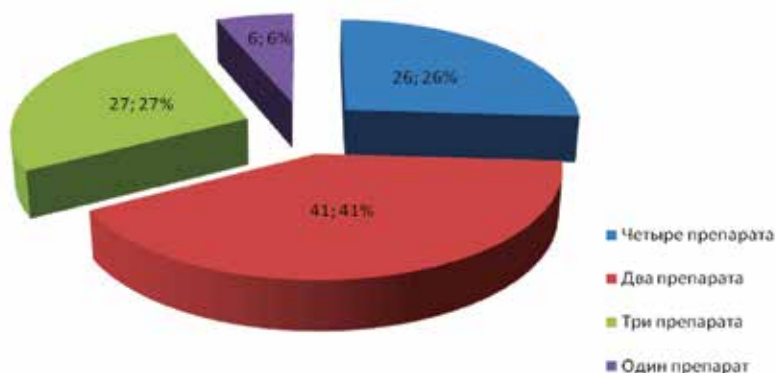


Рисунок 2. Количество применявшихся антиэпилептических препаратов

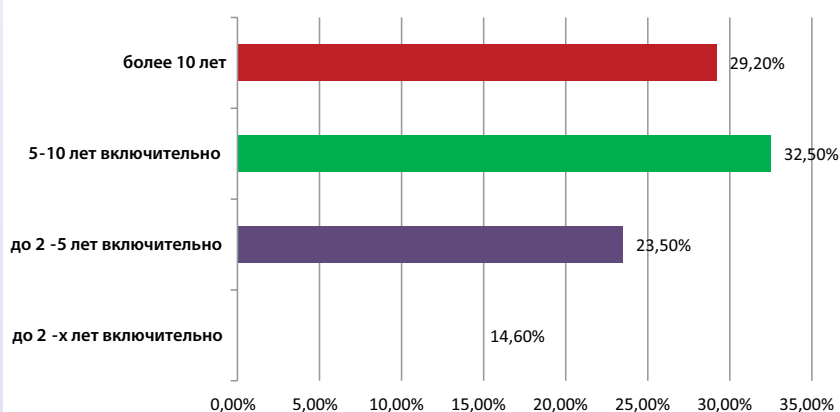


Рисунок 3. Продолжительность приема антиэпилептической терапии у больных эпилепсией

ную монотерапию, при этом 12,3% – получали сначала некорректную (неадекватную) монотерапию, а затем некорректную политерапию.

Большинство больных получали фенобарбитал и его производные, карбамазепин и вальпроаты в неадекватно низкой дозе (рис. 1, табл. 1).

Продолжительность приема антиэпилептической терапии колебалась от полугода до 3-6 лет. Средняя продолжительность составила $3,71 \pm 5,46$ года.

Хочется отметить, что 26 больных продолжали принимать клинически неэффективную антиэпилептическую терапию в течение более 10 лет. Подавляющее большинство принимали некорректную политерапию: 2-4 препарата (рис. 2, 3).

Наиболее частой причиной неэффективности антиэпилептической терапии этих больных являлась неадекватная терапия и дополнительно – побочные эффекты

антиэпилептических препаратов, как следствие неоправданной политерапии.

На втором этапе нашего исследования проводилась коррекция антиэпилептической терапии у пациентов, получавших ранее неадекватное лечение.

Антиэпилептическая терапия у больных эпилепсией имеет принципиальное значение для здоровья больного, качества жизни – ее эффект в большинстве случаев очевиден [19, 20]. Крайне важно применение препаратов с небольшим количеством побочных явлений, отсутствием токсического влияния на другие органы и минимальным взаимодействием с другими препаратами. В контингенте больных значительная доля потенциально трудоспособных молодых людей, для которых применение нетоксичного высокоэффективного препарата в течение нескольких лет с прогнозируемым выздоровлением, может

явиться разумной альтернативой пожизненной инвалидности при приеме устаревших лекарств [9, 18, 21, 22].

Для коррекции лечения и предотвращения резистентности мы отдали предпочтение монотерапии препаратами первого ряда. Однако у больных, которые в течение неоправданно длительного времени получали малоэффективную и неадекватную политерапию, трудно было достичь желаемого результата от монотерапии, поэтому мы применяли в этих случаях лечение наиболее эффективными препаратами в соответствующих дозировках. Препараты назначались в зависимости от формы эпилепсии и типа эпилептических приступов, диагноз устанавливался в соответствии с международной классификацией эпилепсии [5]. Принимались во внимание индивидуальные показатели больных – возраст, масса тела, наличие соматических заболеваний, в особенности состояние функции печени и желчевыводящих путей.

У 29 (32,5%) из 89 больных, получавших антиэпилептическое лечение ранее, была назначена монотерапия препаратами первого ряда и 60 (67,4%) больным – политерапия двумя препаратами в адекватных дозах. В некоторых случаях пришлось начинать коррекцию антиэпилептической терапии с политерапии из-за того, что больные опасались учащения приступов при отмене ранее назначенных им препаратов. Из 29 больных, получавших монотерапию при первом визите, у 11 остался тот же препарат, коррекцию провели только увеличив его дозу, 15 пациентам был назначен другой препарат в качестве монотерапии, 3 пациента перешли на политерапию по вышеописанной причине. В качестве монотерапии у большинства больных – 18 (20,2%), использовался карбамазепин, доза его колебалась в пределах 400-1800 мг в сутки. Дозы вальпроатов колебались в пределах 600-3000 мг в сутки. Кроме того,

для коррекции нами был использован ламотриджин. Необходимо отметить, что пациентам, получавшим ранее антиэпилептическую терапию, приходилось назначать большие дозы АЭП для достижения равноценного клинического эффекта, по сравнению с пациентами, не леченными ранее.

Как упоминалось выше, 63 больным (67,4%) была назначена политерапия двумя препаратами. Большей части больных – 47 человек, было назначено сочетание карбамазепина с каким-либо другим препаратом, 16 больным было назначено сочетание вальпроатов с другим препаратом (кроме карбамазепина).

В целом, в результате подбора антиэпилептической терапии удалось добиться ремиссии у 7 больных (7,9%), что согласуется с литературными данными [1, 11]. Урежение частоты приступов зарегистрировано у 63 (70,7%) больных, у 19 (21,3%) не было эффекта, несмотря на проводимую терапию.

В результате тщательного анализа предшествующей терапии и отсутствия эффекта от проведенной коррекции лечения, из 89 пациентов, направленных с диагнозом фармакорезистентной формы эпилепсии, признаны резистентными 19 пациентов (21,3%) (рис. 4).

Под фармакорезистентностью понимается невозможность достичь полного или почти полного контроля над припадками при помощи адекватно подобранных антиэпилептических средств. Мы считали фармакорезистентность установленной, если у пациента были применены препараты первого ряда (карбамазепин, вальпроаты) в монотерапии и в комбинации в максимально переносимых дозах и с приемлемыми для пациента побочными эффектами [14, 18].

Из всей группы больных эпилепсией, признанных резистентными к АЭП, большая часть – 47,2%, были с длительностью заболевания более 10 лет, от 5 до 10 лет – 41,5%. Выявлена прямая корреляция между длительностью за-

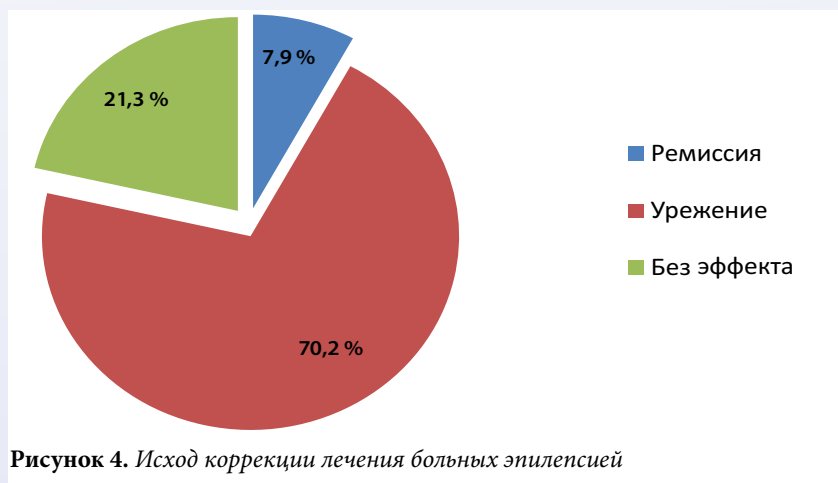


Рисунок 4. Исход коррекции лечения больных эпилепсией

болевания (длительностью неадекватной терапии) и возможностью развития резистентности ($r=0.461$, $p<0,001$). Абсолютное большинство больных с резистентной эпилепсией (96,6%) получали до прихода к нам неадекватную терапию.

У выявленных нами больных с фармакорезистентной эпилепсией ведущим этиологическим фактором была перинатальная патология (гипоксия, родовая травма), перенесенные нейроинфекции, постнатальные черепно-мозговые травмы, часто повторные, неблагоприятная наследственность, и в 6,2% случаях родители страдали эпилепсией, 5,3% больных указывали на предполагаемую эпилепсию у дальних родственников.

У большинства пациентов с фармакорезистентной эпилепсией отмечались различные типы приступов с полиморфными припадками, с преобладанием частых сложных парциальных и генерализованных приступов, наличие эпилептического статуса или серий эпилептических приступов. Наличие в анамнезе серий эпилептических приступов или эпилептического статуса характерно для фармакорезистентной эпилепсии, у 56,2% больных с этими факторами в дальнейшем устанавливалась фармакорезистентность. Выявлена прямая корреляция между начальной частотой приступов и возможностью развития резистентности ($r=0,340$, $p<0,0001$). При этом отметим, что 1-2 припадка до начала

противоэпилептической терапии не влияют на дальнейший исход заболевания ($p>0,05$).

Таким образом, анализируя предшествующую терапию у больных с предполагаемой фармакорезистентностью, нами выявлено, что в подавляющем большинстве речь может идти об относительной резистентности, которая связана с неправильной диагностикой эпилепсии, неудачным подбором, дозировки и тактики (в ряде случаев необходимости титрования) назначения препарата, неоправданным использованием политерапии и как следствие этого выраженными побочными эффектами лекарственных препаратов, нарушением регулярности приема препаратов, низкой комплаентности с врачом неврологом. Несмотря на то что первоначально больные были направлены с подозрением на фармакорезистентность эпилепсии, в результате уточнения клинического диагноза, индивидуализированного подхода к выбору и дозам АЭП в зависимости от формы эпилепсии, типа приступов и индивидуальных показателей (возраст, масса тела и т.д.), нами показано, что число случаев истинной фармакорезистентности 21,3%. Таким образом, индивидуализированный подход к лечению позволяет значительно снизить фармакорезистентность при эпилепсии. ■

Список литературы находится в редакции



О применении леветирацетама при эпилепсии у детей



Балакирева Е.А., Неретина А.Ф.

Воронежская государственная медицинская академия

Городская детская клиническая больница №1, г. Воронеж

Распространенность эпилепсии в развитых странах варьирует от 5 до 10 случаев на 1000 населения [1, 7], причем заболевание проявляется в основном в детском возрасте [4, 7, 8, 9]. Лишь у 50–70% [4, 8] больных удастся контролировать приступы на монотерапии, еще около 30% нуждаются в присоединении второго и третьего антиэпилептического препарата и приблизительно 25% остаются резистентными к терапии на сегодняшний день [16, 19].

Современное лечение больных эпилепсией проводится так называемыми базовыми (вальпроаты, карбамазепины, этосуксимид) и новыми (леветирацетам, топирамат, окскарбазепин и др.) препаратами. Как в доклинических, так и в клинических испытаниях леветирацетам проявлял высокую антиэпилептическую активность, которая объясняется его разнонаправленными механизмами действия: регуляцией динамики в синаптической бляшке и выбросом нейротрансмиттеров в синаптическую щель, снижением эпилептической активности нейрона [20], модуляцией ГАМКергических и глициновых рецепторов [14], влиянием на кальциевые и калиевые каналы [21, 24], на генную экспрессию нейронов [3], подавлением эпилептической синхронизации нейронов (19–22), нейропротективным действием [3]. Разнообразные воздействия леветирацетама обеспечивают его высокую эффективность, минимальные побочные действия и дополнительное позитивное влияние на нервную систему [22, 23]. В литературе встречаются 641 работа по лечению леветирацетамом не только эпилепсии, но и психотических расстройств [11, 25], эссенциального тремора [12, 17]. Тем не менее, минимальный возраст для назначения

леветирацетама окончательно не определен [13, 26].

Целью работы было изучение переносимости леветирацетама у детей первых семи лет жизни.

Под нашим наблюдением находились 23 ребенка первых семи лет жизни, получавших леветирацетам с информированного согласия родителей и разрешения этического комитета (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что в группе не было значительного преобладания детей какого-то одного возрастного периода. Незначительно преобладали девочки.

Нозологические формы, по поводу которых пациенты получали леветирацетам, представлены в табл. 2.

Дозирование леветирацетама у детей, по литературным данным, варьирует в широких пределах – от 10 до 100 мг/кг массы тела в сутки [2, 10, 18]. В нашем исследовании проводилось титрование дозы, согласно рекомендациям [2, 6], начиная с 10 мг/кг массы в сутки. Средняя доза применяемая у пациентов в монотерапии, составляла 20 мг/кг массы в сутки, в политерапии – 15 мг/кг массы в сутки.

В большинстве случаев (18 из 23) введение леветирацетама в схему лечения вызывало значительное улучшение результатов как моно-, так

и политерапии. В 14 из 16 случаев симптоматической и криптогенной эпилепсии, в одном случае идиопатической эпилепсии достигнута полная ремиссия. В 2 из 4 случаев эпилептической энцефалопатии частота приступов сократилась до одиночных. У ребенка с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, в течение 6 месяцев принимавшего леветирацетам, отмечались положительная динамика в психо-речевом развитии, улучшение сна и нормализация ЭЭГ.

В одном случае криптогенной эпилепсии и в одном случае эпилептической энцефалопатии (2 из 23) введение в терапию леветирацетама не принесло выраженного эффекта, что совпадает с литературными данными [3, 4, 5]. В 3 случаях леветирацетам был отменен из-за побочных эффектов (рис. 1).

В качестве побочных явлений при использовании леветирацетама отмечались сонливость, астения, головокружение, реже анорексия, головная боль, диарея, диспепсия, атаксия, эмоциональная неустойчивость, судороги [2, 5]. В курируемой нами группе ни одно из этих осложнений не возникло. Однако у 3 детей 2, 3 и 4 лет пришлось отменить препарат, не дожидаясь оценки его эффективности. У всех этих детей при-

существовало возбуждение, появившееся у одного из них с первых дней применения препарата, а у 2 других – на первых этапах титрования дозы. Во всех случаях возбуждение было сопряжено с агрессивным поведением, описанным в отдельных литературных источниках [6, 15]. Ниже приводим клинический пример.

Настя К. 4 лет получает лечение по поводу эпилептической энцефалопатии. Заболевание дебютировало с 3 месяцев в виде сложных парциальных приступов, к которым позднее присоединились миоклонические приступы. На протяжении 4 лет больная получала различные комбинации противосудорожных препаратов. Клинически у ребенка имеют место грубая задержка психо-речевого и моторного развития.

ЭЭГ: грубые нарушения биоэлектрической активности головного мозга, диффузная эпилептическая активность ОМ-волна, ПИК-волна, генерализованно над всеми отведениями.

МРТ: отмечается нарушение цитоархитектоники мозга и миелинизации белого вещества мозга, перивентрикулярные зоны гиперинтенсивности по T2 ВИ, очаги повышения сигнала по T2 ВИ в мозолистом теле. Кортикальный слой истончен. Желудочковая система незначительно расширена. Мозолистое тело в проекции ствола истончено, имеет волнистый верхний контур. Субарахноидальные конвекситальные пространства полушарий мозга расширены, борозды сглажены. Цистерны основания мозга симметричны, не деформированы, расширены.

В процесс лечения парциальные приступы удалось полностью купировать, миоклонические пароксизмы сократились до единичных в неделю. Дальнейшее течение заболевания носит волнообразный характер – в периоды ухудшения миоклонические приступы становятся серийными. Отрицательная динамика требует коррекции терапии. На момент введения леветирацетама девочка получала комбинированную терапию: депакин, топамакс и клоназепам. Титрование дозы леветирацетама (15 мг на кг массы тела) привело к появлению агрессивности: ребенок кусает ухаживающих родственников, пытается ударить, оставшись одна, обращает агрессию на себя. При отмене препарата поведенческие расстройства были купированы.

Таким образом, в нашем исследовании у 23 детей первых семи лет жизни появление побочных эффектов, свойственных леветирацетаму, не превышало допустимые пределы. Агрессивное поведение, отмеченное у 3 (0,13) пациентов, возможно, было связано с малой выборкой и тяжестью заболевания, но не с определенным возрастным периодом. ■

Список литературы находится в редакции

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Обследованные группы	1-2 года	2-3 года	3-4 года	4-5 лет	5-7 лет	Итого
Мальчики	0	2	2	4	2	10
Девочки	2	3	3	3	2	13
Итого	2	5	5	7	4	23

Таблица 2. Распределение пациентов по нозологическим формам

Нозологические формы	Число пациентов (n=23)	
	абс.	отн.
Симптоматическая эпилепсия	9	0,39
Идиопатическая эпилепсия	1	0,04
Криптогенная эпилепсия	7	0,35
Эпилептическая энцефалопатия	4	0,17
СДВГ синдром	2	0,09

Таблица 3. Комбинации леветирацетама с другими противосудорожными препаратами в политерапии (n=19)

Препараты	Число пациентов	
	абс.	отн.
Вальпроевая кислота	10	0,53
Карбамазепин	2	0,11
Топирамат	2	0,11
Бензонал	1	0,05
Вальпроат+топирамат	1	0,05
Вальпроат+топирамат+суксилеп	1	0,05
Вальпроат+клоназепам+топирамат	1	0,05
Вальпроат+суксилеп+клоназепам	1	0,05
Итого	19	

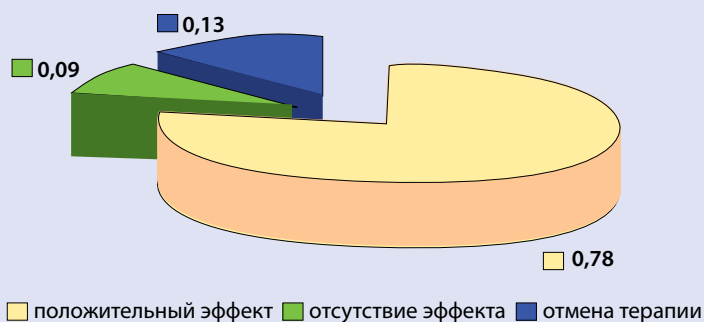


Рисунок 1. Структура результатов использования леветирацетама.

Впервые опубликована в Казанском медицинском журнале, том 90, №5, 2009

У каждого больного эпилепсией есть своя история...

Показания к применению

В качестве монотерапии (препарат первого выбора) при лечении:

Парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет со вновь диагностированной эпилепсией

В составе комплексной терапии при лечении:

Парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 4 лет с эпилепсией

Миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией

Первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией



Побочные действия Сонливость, астенический синдром, головокружение;

Редко: Головная боль, анорексия, диарея, диспепсия, тошнота, атаксия, судороги, депрессивный синдром, головокружение, эмоциональная неустойчивость, агрессивность, бессонница, нервозность, тремор, диплопия, кожная сыпь.

Противопоказания Выраженные нарушения функции почек и печени пациентам пожилого возраста старше 65 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность и период лактации, дети до 4 лет

Лекарственные взаимодействия Эпикс не оказывает никакого действия на сувороточные концентрации других противосудорожных препаратов (фенитоин, карбамазепин, валпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон), и эти препараты не оказывают никакого действия на фармакокинетику Эпикса. Не наблюдалось клинически выраженного взаимодействия между лекарственными средствами у больных детей, проходивших лечение дозами до 60 мг/кг/сутки. Дополнительная терапия Эпиксом не влияет на устойчивые (установившиеся) концентрации совместно принимаемых карбамазепина и валпроевой кислоты. Эффективность Эпикса не снижается действием пробенецида – препарата, который блокирует почечную трубчатую секрецию. Суточные дозы Эпикса 1000 мг не изменяют фармакокинетику и эндокринные параметры оральных контрацептивов. Совместное применение дигоксина, оральных контрацептивов и варфарина не оказывает никакого действия на фармакокинетику Эпикса. Эпикс дозой 2000 мг/сутки не воздействует на фармакокинетику дигоксина и варфарина; протромбиновое время не изменяется. Прием пищи не повышает всасывание Эпикса, но скорость всасывания немного понижается. Не было выявлено какого-либо действия антацидов на Эпикс.

Особые указания Лечение препаратом Эпикс рекомендуется прекращать поэтапно с постепенным снижением дозы (например, с понижением дозы до 2 x 500 мг/сутки через 2-4 недели у взрослых больных и до 2 x 10 мг/кг/сутки через 2 недели у больных детей). Может потребоваться корректировка дозы для больных с нарушениями функции почек. В ходе контролируемых клинических исследований у больных, проходивших лечение Эпиксом, наблюдались небольшие, но статистически значимые понижения количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Применение Эпикса не приводило к значительным изменениям в результатах лабораторных анализов функции печени. Эпикс никак не влияет на подростковое развитие и рост.

Однако неизвестно его воздействие у больных детей с точки зрения способности к обучению, развития интеллекта, роста, эндокринной функции, подросткового развития, а также полового созревания и развития репродуктивной функции. Более того, отмечалось увеличение частоты приступов эпилепсии на более, чем 25% у 14% больных взрослых и детей, проходивших лечение Эпиксом, и, соответственно, на 26% и 21% больных взрослых и детей, проходивших лечение плацебо. Так как Эпикс выводится из организма через почки, то вероятность развития побочных эффектов может быть выше у больных с нарушениями функции почек. Врач, назначающий этот препарат, должен внимательно подбирать дозу с учетом того, что функция почек может быть пониженной у пожилых больных. В этой группе больных может быть полезным слежение за функцией почек.

В Ваших силах переписать эту историю...

С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Суточную дозу делят на 2 одинаковых приема.

В качестве монотерапии взрослым и подросткам старше 16 лет назначают в начальной дозе по 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели доза может быть увеличена до начальной терапевтической - 1 г (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза - 3 г (по 1,5 г 2 раза в сутки).

В составе комплексной терапии у детей старше 4 лет лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы - 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение.

Следует применять минимальную эффективную дозу.

Взрослые (≥18 лет) и подростки с весом тела 50 кг или выше (12 - 17 лет):

Начальная терапевтическая дозировка составляет 500 мг два раза в сутки. Прием этой дозировки можно начинать с первого дня лечения. В зависимости от клинической реакции и переносимости, дозировку можно повысить до 1500 мг два раза в сутки. Дозировку можно повысить или понизить до 500 мг два раза в сутки один раз каждые 2-4 недели.

Пожилые больные (старше 65 лет):

Рекомендуется корректировать дозу для пожилых больных, чтобы избежать развития любого вероятного нарушения функции почек.

Больные дети возрастом 4 - 11 лет и подростки с весом тела менее 50 кг (12 - 17 лет):

Начальная терапевтическая дозировка составляет 10 мг/кг веса тела два раза в сутки.

В зависимости от клинической реакции и переносимости, дозировку можно повысить до 30 мг/кг веса тела два раза в сутки. Дозировку можно повысить или понизить до 10 мг/кг веса тела два раза в сутки один раз каждые 2 недели. Для детей с весом тела более 50 кг, дозировка – такая же, как и для взрослых. Врач должен прописывать наиболее подходящую лекарственную форму и дозировку в соответствии с весом тела и необходимой дозировкой.

Больные с нарушениями функции почек:

Суточная дозировка должна подбираться индивидуально в соответствии с функцией почек больного.

Больные с нарушениями функции печени:

Для больных с легкими и средними нарушениями функции печени нет необходимости корректировать дозу. Для больных с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс креатинина менее важен, чем почечная недостаточность. По этой причине, для больных с клиренсом креатинина < 70 мл/мин. суточную поддерживающую дозу рекомендуется понизить на 50%.

Продолжительность курса лечения определяется врачом.

Условия отпуска из аптек по рецепту

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией



ABDI IBRAHIM GLOBAL PHARM

Гамалате В6 в лечении тревожных состояний

М. Мартинес Мендоза, доктор PhD, г. Лима (Перу)

Тревожное состояние является эмоциональным расстройством, которое вызвано тревогой или беспокойством перед лицом будущих событий или в ситуации неопределенности. Эти физические изменения обычно сопровождаются органическими симптомами (психосоматическими заболеваниями).

С другой стороны, органические заболевания могут быть предвестниками беспокойства, которое приводит к недомоганию, боли и страданию пациента, нарушению ритма личной и социальной жизни, работы и т.д. Тревожное состояние может сопровождать лиц с глубокими психопатиями, такими как шизофрения, паранойя, делириум, меланхолия, маниакально-депрессивные психозы и др. Такие больные, которых можно было бы отнести к группе интенсивной психиатрии, нуждаются в лечении, предоставляемом специалистом, поэтому они не являются объектом исследования, результаты которого представлены в данном материале. В исследование были включены лица с тревожными состояниями, с/без психосоматических расстройств, которые не считаются нуждающимися в специализированном лечении у психиатра.

Седативные средства, в особенности бензодиазепины и их производные, наиболее часто используются при тревожных состояниях. Эти медикаменты демонстрируют хорошую эффективность при применении в соответствующей дозировке, тем не менее, иногда они не могут ликвидировать все симптомы тревожного состояния, и, помимо побочных явлений, эффект толерантности к препарату требует наличия периодов выведения, то есть периодов времени, когда пациенту не вводится препарат.

Гамалате В₆ (G-B₆) является веществом, которое в течение многих лет демонстрировало хорошую клиническую эффективность у психосоматических пациентов и практически не проявляло побочных действий или эффекта толерантности к веществу. Предпосылками к проведению исследования послужило подтверждение эффективности G-B₆ при тревожных состояниях у больных, не относящихся к группе интенсивной психиатрии, принимающих или не принимающих бензодиазепины, для того чтобы последние могли чередоваться или были заменены на G-B₆.



Материалы и методы исследования

Это открытое исследование проводилось при участии 100 пациентов (41 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 17 до 70 лет (средний возраст – 41 год). Все они находились на амбулаторном лечении. Исследуемое вещество – G-B₆. Длительность наблюдения составила 30 дней.

Исследуемые пациенты не нуждались в лечении специалистами и не рассматривались в качестве лиц, страдающих психопатией.

Все они посещали кабинеты врача с жалобами на головные боли или другие психосоматические расстройства, у всех наблюдалась интенсивная или тяжелая степень тревожности, несмотря на тот факт, что 48 из них принимали бензодиазепины в течение более чем одного месяца.

Лица с психиатрическими синдромами или же пациенты, находившиеся на лечении у психиатра, были исключены из исследования. Кроме того, больные, принимавшие бензодиазепины менее одного

месяца, те у которых наблюдалась небольшая или умеренная степень тревожности, а также не соблюдавшие строго стандарты исследования, были исключены.

Исследуемое вещество G-B₆ представлено в форме таблетки, покрытой галеновой оболочкой. Каждая из них содержит: магния глутамата гидробромид (75 мг), гамма-аминоасляную кислоту (75 мг), гамма-амино-бета-оксимасляную кислоту (37 мг), витамин B₆ (37 мг). Препарат вводился перорально, после каждого из трех основных приемов пищи каждый день.

У всех пациентов изучали анамнез, проводили общий осмотр, выполняли соответствующие анализы для определения других возможных патологий. Каждый больной систематически обследовался при помощи таких методов, как шкала Гамильтона, измерение артериального давления (максимальное и минимальное) и частоты сердечных сокращений. Эти показатели записывались в начале исследования, а также на 15-й и 30-й день лечения G-B₆.

Пациенты были разделены на две группы:

- группа «А»: пациенты, не находившиеся на лечении анксиолитическими средствами и у которых наблюдались интенсивные или тяжелые симптомы тревожного состояния; в течение 30 дней исследования они принимали G-B₆ при дозировке 6 таблеток, покрытых оболочкой, в день (по 2 таблетки после каждого приема пищи).
- группа «В»: пациенты, принимавшие бензодиазепины в течение более одного месяца, и, тем не менее, у которых наблю-

Таблица 1. Результаты, полученные в ходе проведения тестов

Пациенты				В начале лечения		На 15-й день лечения		На 30-й день лечения	
№	пол	возраст	Бз.*	балл	%	балл	%	балл	%
1	М	42		44	(100)	29	66	9	20
2	М	26		47		18	38	3	6
3	М	32		47		29	62	8	17
4	М	34	Бз.	45		33	73	2	4
5	Ж	24	Бз.	45		36	80	2	4
6	М	46	Бз.	44		33	75	3	7
7	Ж	28		48		25	52	5	10
8	Ж	46		42		31	74	6	14
9	Ж	42	Бз.	50		42	84	4	8
10	М	35	Бз.	47		35	74	3	6
11	М	35		43		29	67	7	16
12	М	27		42		30	71	1	2
13	Ж	45		42		30	71	0	0
14	М	36		46		28	61	11	24
15	М	60		46		31	67	2	4
16	Ж	60	Бз.	45		31	69	3	7
17	Ж	45	Бз.	42		36	86	2	5
18	Ж	56		50		40	80	5	10
19	Ж	29		47		31	66	2	4
20	Ж	43	Бз.	49		32	65	17	35
21	Ж	52	Бз.	44		31	71	9	20
22	Ж	46	Бз.	46		28	61	12	26
23	Ж	46	Бз.	48		33	69	6	12
24	М	36		45		31	69	3	7
25	М	22	Бз.	45		20	44	9	20
26	Ж	58	Бз.	43		16	37	3	7
27	Ж	43	Бз.	48		37	77	22	46
28	Ж	51	Бз.	44		25	57	12	27
29	Ж	46		47		31	66	9	19
30	М	56		41		29	71	3	7
31	М	35		43		22	51	3	7
32	М	17		45		30	67	4	9
33	М	43		43		44	102	36	84
34	Ж	51		43		44	102	36	84
35	Ж	28		37		31	84	24	77
36	М	38	Бз.	55		42	76	38	69
37	М	49	Бз.	45		30	67	4	9
38	Ж	39		46		49	106	45	98
39	Ж	38		40		20	50	5	12
40	М	39	Бз.	41		24	58	5	12
41	Ж	43		50		28	56	37	74
42	М	37		44		18	41	4	9
43	М	39		35	(100)	9	26	0	0
44	М	46		46		32	69	1	2
45	Ж	36		41		24	58	5	12
46	Ж	19	Бз.	44		5	11	2	4
47	Ж	41		54		18	33	2	4
48	Ж	36	Бз.	48		42	87	32	67
49	Ж	36	Бз.	42		21	50	2	5
50	Ж	49		44		28	64	10	23

ДЕПРЕССИЯ: НОВОЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Окончание табл. 1

Пациенты				В начале лечения		На 15-й день лечения		На 30-й день лечения	
№	пол	возраст	Бз.*	балл	%	балл	%	балл	%
51	М	39	Бз.	39		21	54	39	100
52	Ж	26	Бз.	35		22	63	12	34
53	Ж	29	Бз.	48		7	15	40	89
54	Ж	23	Бз.	47		13	28	43	91
55	М	52	Бз.	43		22	51	3	7
56	Ж	22	Бз.	40		18	45	3	7
57	Ж	26	Бз.	42		17	40	47	111
58	Ж	49		40		20	50	5	12
59	М	38	Бз.	44		18	41	4	9
60	Ж	52		37		31	84	24	65
61	М	46		48		42	87	32	67
62	М	61		41		36	88	34	83
63	Ж	28		54		42	78	38	70
64	Ж	36		50		28	56	37	74
65	Ж	43	Бз.	35		9	26	0	0
66	Ж	24	Бз.	47		17	36	4	8
67	М	49	Бз.	46		32	64	1	2
68	Ж	52		41		36	88	34	83
69	Ж	61		44		28	64	10	23
70	Ж	45		46		49	106	45	98
71	М	46		54		20	37	2	4
72	М	37	Бз.	48		16	33	2	4
73	М	27	Бз.	43		9	21	2	5
74	М	26	Бз.	46		16	35	1	2
75	Ж	26	Бз.	50		12	24	3	6
76	Ж	36	Бз.	52		26	50	3	6
77	Ж	45	Бз.	47		34	72	27	57
78	Ж	70	Бз.	42		28	62	23	55
79	М	49		43		16	37	2	5
80	М	53	Бз.	49		28	57	1	2
81	Ж	36		48		22	46	4	8
82	Ж	66		48		29	60	1	2
83	М	50		42		28	67	12	28
84	Ж	52		50		42	84	32	64
85	Ж	47	Бз.	51		34	66	30	59
86	Ж	47	Бз.	52		31	58	4	7
87	Ж	39	Бз.	49	(100)	28	57	2	4
88	М	37	Бз.	49		33	67	8	16
89	Ж	32		54		34	63	3	5
90	М	19		45		17	38	10	22
91	М	36		45		19	42	4	9
92	Ж	39		49		42	86	3	6
93	Ж	60	Бз.	47		15	32	0	0
94	М	28		53		14	26	2	4
95	Ж	48		42		28	67	14	33
96	Ж	47		52		42	81	31	60
97	Ж	62	Бз.	45		11	24	0	0
98	Ж	46	Бз.	50		46	92	45	90
99	М	53		42		14	33	0	0
100	М	47	Бз.	47		18	38	3	6
Итого баллов				4550	100%	3031	60%	1207	26%

Примечания: * - тесты, связанные с бензодиазепинами, с G-B2 в течение первых 15 дней; соответствует Группе «В»

дались интенсивные симптомы тревожного состояния.

В течение первых 15 дней доза бензодиаземина была снижена вдвое, доза G-B₆ – до 3 покрытых оболочкой таблеток в день (по 1 таблетке после каждого приема пищи). В течение оставшихся 15 дней, до окончания 30 дней исследования, применение всех бензодиазепинов в исследовании было прекращено, испытуемым вводили G-B₆ в дозе 6 таблеток ежедневно (по 2 таблетки после каждого приема пищи).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, полученные в ходе исследования, представлены в таблицах.

В табл. 1 показаны баллы и процентное соотношение, полученные для каждого пациента, с использованием шкалы Гамильтона в начале исследования, на 15-й и 30-й день лечения G-B₆. В табл. 2 отмечены изменения частоты сердечных сокращений и артериальное давление каждого больного в ходе исследования. В табл. 3 отображена оценка степени «тревожности», которая определяется баллами, полученными в ходе исследования для каждого пациента.

В табл. 4 показаны баллы и полученные проценты для каждого больного по группам и полу. В табл. 5 отображены степень тревожности пациентов с точки зрения принадлежности к группе и полу, число больных в самом начале, спустя 15 и 30 дней. В табл. 6 отмечено количество пациентов, соответствовавших определенной степени тревожности, в самом начале, после 15 и 30 дней исследования. Поскольку в общей сложности было 100 пациентов, количество, отображенное в полях, эквивалентно процентному

соотношению. Это означает: 13 пациентов эквивалентно 13%. В данной таблице также приведены клинические результаты: отличный, хороший, нормальный, незначительный, нулевой. В табл. 7 отмечены зарегистрированные побочные эффекты.

Степень и тяжесть тревожности пациента определялись в соответствии с баллами, полученными при проведении теста Гамильтона (табл. 1). Степень тревожности может быть интенсивной, сильной, умеренной, небольшой или отсутствовать.

Клинические результаты были оценены как:

- отлично – в случае, если психические и психосоматические расстройства исчезли полностью;
- хорошо – когда нарушения практически исчезли, но по-прежнему сохраняются незначительные симптомы;
- умеренно или средне – в случае, если профиль тревожности сокращается и пациент замечает улучшение, хотя тревожность по-прежнему сохраняется;
- незначительно – в случае, если в профиле тревожности произошло очень незначительное уменьшение тяжести, и пациент заметил только некоторое улучшение;
- нулевое значение – при отсутствии изменений в профиле тревожности пациента.

Эффективность исследуемого вещества G-B₆ эквивалентна сумме результатов «отлично» и «хорошо». Его неэффективность соответствует результатам «незначительная» и «нулевая». Умеренные случаи, даже если пациенты утверждали, что имели опре-

Таблица 2. Изменение частоты сердечных сокращений и артериального давления каждого пациента

пациенты	Частота сердечных сокращений			Артериальное давление (макс./мин.)		
	В начале лечения	На 15-й день лечения	На 30-й день лечения	В начале лечения	На 15-й день лечения	На 30-й день лечения
1	98	80	68	130/90	120/80	120/80
2	100	76	76	120/80	120/80	110/80
3	120	76	70	120/70	120/80	120/80
4	86	80	87	110/70	120/70	110/70
5	88	80	84	110/70	110/70	110/70
6	120	70	75	110/70	110/70	110/70
7	120	68	70	130/80	110/70	110/70
8	86	72	70	100/70	110/80	110/80
9	120	70	82	110/80	110/90	120/70
10	110	65	72	110/80	110/80	110/80
11	110	72	68	140/90	110/70	110/80
12	104	72	68	130/80	110/70	110/70
13	90	68	69	130/70	120/70	120/70
14	80	68	70	110/70	120/80	120/80
15	72	68	66	170/100	140/90	140/80
16	76	68	66	130/90	110/70	110/70
17	72	75	73	130/90	120/80	120/70
18	64	62	66	130/80	110/70	110/70
19	80	72	70	130/70	110/80	110/80
20	86	80	74	110/60	110/80	110/80
21	86	74	72	120/70	120/70	120/70
22	76	73	72	110/60	110/70	110/70
23	76	74	78	130/70	110/70	110/70
24	70	68	66	110/70	110/70	110/70
25	90	72	74	120/80	120/80	120/80
26	76	73	77	130/70	120/70	120/70
27	86	78	72	110/70	110/70	110/70
28	82	72	70	130/70	110/70	110/70
29	76	70	70	160/80	140/80	140/80
30	80	70	72	120/70	110/70	110/70
31	72	68	66	120/80	110/80	110/70
32	60	66	70	110/70	110/80	110/70
33	68	72	76	120/80	110/80	120/70
34	68	72	76	120/80	120/80	110/70
35	86	78	70	110/70	100/70	110/70
36	82	66	68	100/60	110/70	100/60
37	60	66	70	110/70	110/80	110/70
38	70	72	66	130/80	110/70	110/70
39	64	70	68	100/70	100/80	100/70
40	86	90	80	120/80	110/70	110/70
41	80	72	76	110/70	120/80	110/60
42	80	72	76	110/70	120/80	100/60
43	68	76	74	100/70	100/80	110/70
44	80	76	68	110/80	110/80	110/80
45	86	90	80	120/80	110/70	110/70
46	68	72	70	110/70	110/60	120/70
47	68	68	66	130/80	120/80	110/70
48	96	90	72	140/80	110/70	110/70
49	68	68	72	100/60	100/60	110/70
50	66	76	68	150/70	150/80	140/80

ДЕПРЕССИЯ: НОВОЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Окончание табл. 2

пациенты	Частота сердечных сокращений			Артериальное давление (макс./мин.)		
	В начале лечения	На 15-й день лечения	На 30-й день лечения	В начале лечения	На 15-й день лечения	На 30-й день лечения
51	86	70	68	120/80	110/80	110/70
52	68	72	70	100/60	110/70	110/70
53	66	72	66	100/70	100/70	110/70
54	66	68	78	110/70	110/70	110/70
55	72	68	78	120/80	110/70	110/70
56	82	78	76	110/70	100/70	110/70
57	72	78	66	110/70	100/70	110/70
58	64	70	68	100/70	100/80	100/70
59	68	72	86	100/60	100/70	100/60
60	110	80	78	130/80	130/80	120/70
61	96	90	72	140/80	110/70	110/70
62	100	70	84	170/80	150/80	150/80
63	82	66	68	100/60	110/70	100/60
64	80	72	76	110/70	120/80	100/60
65	68	76	74	100/70	100/80	110/70
66	80	82	82	110/70	100/70	100/70
67	80	76	68	100/80	110/80	110/80
68	100	70	84	170/80	150/80	150/80
69	66	76	68	150/70	150/80	140/80
70	70	72	66	130/80	110/70	110/70
71	68	68	66	130/80	120/80	110/70
72	86	80	72	110/70	110/70	100/70
73	68	72	68	130/80	100/70	100/70
74	80	76	76	110/70	120/80	120/70
75	70	66	78	110/70	110/70	100/70
76	68	64	64	100/60	100/60	100/70
77	68	68	72	110/70	110/70	120/80
78	68	72	64	140/70	170/80	130/90
79	76	68	64	130/90	110/70	110/70
80	78	64	68	130/80	110/80	110/70
81	72	76	70	120/80	120/80	120/80
82	72	68	64	120/80	100/70	100/70
83	80	76	72	100/70	110/70	120/70
84	76	70	66	110/70	100/70	100/70
85	72	70	68	100/70	100/70	110/70
86	68	72	66	100/70	100/70	100/70
87	72	69	70	110/70	110/70	110/80
88	69	72	72	110/70	110/70	120/70
89	72	78	66	130/80	110/70	110/70
90	68	72	68	110/70	100/70	100/60
91	64	78	70	110/70	110/70	120/80
92	68	68	66	120/70	110/70	110/70
93	68	66	76	130/90	130/80	120/80
94	80	72	68	130/80	110/70	110/70
95	72	76	68	130/80	120/70	110/70
96	80	78	68	120/60	120/80	120/80
97	68	68	68	110/70	110/70	110/70
98	68	64	63	100/70	100/70	100/70
99	72	70	68	130/80	130/80	120/80
100	72	76	68	110/70	110/70	110/70

деленное улучшение, тем не менее, не рассматривались как определение эффективности этого вещества.

Так, исследование было проведено при участии 100 пациентов с тяжелым профилем тревожности. Помимо определения воздействия G-B₆ на профиль тревожности пациентов в целом, также оценивали его эффект у больных, которые применяли либо не применяли бензодиазепины. Кроме того, было проверено, способствовала ли замена бензодиазепинов на G-B₆ удовлетворительным или отрицательным результатам.

С этой целью 100 пациентов были распределены на две группы:

- группа «А» – пациенты, которые не принимали бензодиазепины: 25 мужчин и 27 женщин;
- группа «Б» – пациенты, которые принимали бензодиазепины: 32 женщины, 16 мужчин.

Что касается эффективности G-B₆, препарат продемонстрировал почти в два раза больший положительный эффект спустя 30 дней лечения, чем в течение первых 15 дней.

Как видно из табл. 1, общий балл за тесты (4550 с самого начала) снизился до 60% (2729) в течение первых 15 дней и до 26% (1207) на 30-й день. Таким образом, улучшение составило 40% спустя 15 дней и 74% – на 30-й день.

Таблица 3. Оценка степени тревожности

Степень	Балл
Интенсивная	от 46 до 56
Тяжелая	от 36 до 45
Умеренная	от 26 до 35
Незначительная	от 16 до 25
Отсутствует	от 0 до 15

Таблица 4. Результаты, полученные у пациентов в ходе теста на состояние тревожности, разделенных по группам и полу

Пациенты	В начале лечения, баллы	На 15-й день лечения, баллы	На 30-й день лечения, баллы
Группа «А»			
Мужчины, n = 25	1,111	639 (57%)	198 (18%)
Женщины, n = 27	1,245	888 (71%)	487 (39%)
Всего, n = 52	2,356	1,527 (65%)	685 (29%)
Группа «В»			
Мужчины, n = 16	735	406 (56%)	123 (17%)
Женщины, n = 32	1,459	796 (54%)	399 (27%)
Всего, n = 48	2,194	1,202 (55%)	522 (24%)
Пациенты, n = 100	4,550	2,729 (60%)	1,207 (26%)

Таблица 5. Степень тревожности пациентов с точки зрения принадлежности к группе и полу по тесту на состояние тревожности

	В начале лечения					На 15-й день лечения					На 30-й день лечения				
	И	Т	У	Н	О	И	Т	У	Н	О	И	Т	У	Н	О
Группа «А»															
25 мужчин	8	16	1	-	-	0	3	11	8	3	0	1	2	0	22
27 женщин	16	11	0	-	-	2	7	13	5	0	0	6	4	2	15
Всего 52	24	27	1	-	-	2	10	24	13	3	-	7	6	2	37
Группа «В»															
16 мужчин	8	8	0	-	-	0	1	7	7	1	0	2	0	0	14
32 женщин	17	13	2	-	-	1	5	11	8	7	1	3	2	3	23
Всего 48	25	21	2	-	-	1	6	18	15	8	1	5	2	3	37

Примечания: И - интенсивная степень тревожности; Т - тяжелая степень тревожности; У - умеренная степень тревожности; Н - незначительная степень тревожности; О - отсутствует степень тревожности

Таблица 6. Степень тревожности у пациентов в начале и на протяжении исследования

	В начале лечения					На 15-й день лечения					На 30-й день лечения				
	И	Т	У	Н	О	И	Т	У	Н	О	И	Т	У	Н	О
Мужчины, n = 41	16	24	1	-	-	-	4	18	15	4	-	3	2	-	36
Женщины, n = 59	33	24	2	-	-	3	12	24	13	7	1	9	6	5	38
100 пациентов	49	48	3	-	-	3	16	42	28	11	1	12	8	5	74
	Отлично									11%					74%
	Хорошо								28					5	
	Умеренно							42					8		
	Незначительно						16					12			
	Нулевое значение					3					1				

В табл. 4 показано, что у пациентов группы «А», которые принимали полную дозу G-B₆ с самого начала, процент снизился до 29% на 30-й день и до 65% на 15-й день. Это означает наличие улучшения

у 71 и 35% соответственно, что свидетельствует об удвоении эффективности. С другой стороны, у пациентов группы «В» наблюдались результаты, аналогичные полученным в группе «А» (снижение

на 55% после первых 15 дней и до 24% на 30-й день), несмотря на то что они применяли половину дозы G-B₆ в течение первых 15 дней, поскольку в этот период также назначались бензодиазепины.

Таблица 7. Побочные реакции

Симптомы	Группа «А»	Группа «В»	Всего	Длительность
Сонливость	6	5	11	От 3 до 5 первых дней
Вялость	2	-	2	Первые 2 и 5 дней
Потеря аппетита	-	1	1	Все 30 дней
Пациенты	8	6	14	
Головная боль и головокружение*	1	4	5	
Только головная боль	3	-	3	От 3 до 7 первых дней
Только головокружение	-	1	1	
Пациенты	4	5	9	

Примечание: * - невозможно оценить эти симптомы, поскольку пациенты уже имели их на момент включения в исследование

В табл. 6 показано, что эффективность G-B₆ наблюдалась в 79% случаев, если учесть отличные и хорошие результаты, полученные на 30-й день. Важно помнить, что у половины пациентов (48 человек) не было выявлено никаких улучшений при приеме бензодиазепинов, несмотря на то что лечение данными средствами продолжалось более одного месяца.

Снижение дозы бензодиазепинов у половины пациентов группы «В», с одновременным приемом G-B₆ в половинной дозе, не повлекло за собой ухудшение профиля тревожности ни у одного больного.

По данным из табл. 5 видно, что на 30-й день у пациентов группы «В», соответствовавших степени отсутствия беспокойства (А), отмечался такой же ответ на лечение, как и у пациентов той же степени в группе «А». У мужчин наблюдалась аналогичная ответная реакция как в группе «А», так и в группе «В»: в группе «А» у 22 из 25 человек была достигнута степень тревожности А (88%), в группе «В» – у 14 из 16 (87%). Для женщин результаты были несколько лучше в группе «В», чем в группе «А»: в группе «А» у 15 из 27 женщин была достигну-

та степень тревожности А (56%), в группе «В» – у 23 из 32 (72%).

Согласно результатам, которые отображены в таблице 2, у пациентов с нормальной частотой сердечных сокращений G-B₆ не вызвало никаких изменений, в то время как у лиц с тахикардией состояние было нормализовано. То же самое можно сказать и о пациентах с проблемами артериального давления. G-B₆ не влияло на нормальный уровень артериального давления, однако высокий уровень снизился до нормального.

Что касается побочных реакций, у G-B₆ они практически отсутствовали. В табл. 7 показаны 14 случаев у пациентов, которые соответствовали следующим показателям: 11 случаев легкой сонливости в течение первых 3-5 дней, после чего такая реакция самопроизвольно исчезала, 2 случая небольшой вялости (астенического типа), которые самопроизвольно исчезали после первых 2 и 5 дней соответственно, и 1 случай незначительной анорексии, сохранявшейся на протяжении всего исследования.

Толерантность к G-B₆ была отличной, и необходимости корректировать дозу в какой-либо момент не было.

Выводы

G-B₆ продемонстрировал 79% эффективность при лечении 100 пациентов, у которых наблюдались интенсивные или тяжелые профили тревожности, исключая лиц с наличием психопатических расстройств.

В действительности G-B₆ продемонстрировал отличные результаты, приведя к исчезновению психосоматических изменений тревожности даже у пациентов, которые принимали бензодиазепины в течение более одного месяца и не были способны улучшить свой профиль тревожности.

Замена бензодиазепинов на G-B₆ не привела к появлению тревожности или любого другого типа расстройств, поэтому G-B₆ можно использовать вместо бензодиазепинов или чередовать с ними при лечении лиц с состоянием тревожности, поскольку его эффективность аналогична и для пациентов, которые принимали либо не принимали анксиолитические препараты.

С другой стороны, G-B₆ является продуктом, который практически не проявляет побочных реакций и демонстрирует отличную толерантность без необходимости какой-либо коррекции дозы в течение лечения. ■

Гамалате В6

стресс-лимитирующий
комплекс



Гамалате В6 поможет

- преодолеть стресс
- устранить тревогу
- обеспечить здоровый сон
- сконцентрироваться

...и главное - не забыть о главном

Стресс и тревога - важнейшие проблемы современного общества
К основным центральным стресс-лимитирующим системам организма относят **ГАМК-эргическую систему ЦНС** (система нейронов, продуцирующих гамма-аминомасляную кислоту).

В условиях длительного стресса происходит истощение запасов **ГАМК** в ЦНС, что приводит к развитию тревоги, нарушению сна и концентрации внимания.

Гамалате В6 содержит естественные нейрхимические компоненты мозга: ГАМК, аминокислоту β -оксимасляную кислоту и пиридоксина гидрохлорид, которые регулируют баланс тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС и, тем самым, способствуют устранению тревожного синдрома, страха, восстановлению нормального сна, улучшению памяти и концентрации внимания.



 **Medial**
the swiss healthcare provider

 **ferrer**



Соматизированная депрессия в практике врача-интерниста



Кутько И.И.¹, Рачкаускас Г.С.², Линев А.Н.³

¹Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

²Луганская областная клиническая психоневрологическая больница

³Луганский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии

Соматизированные депрессии составляют существенную часть соматизированных психических расстройств. Больные с таким диагнозом длительное время получают лечение у врачей-интернистов и неврологов по поводу сопутствующих заболеваний. В то же время эффективная помощь этим пациентам возможна только при правильной диагностике этих состояний специалистом психиатром и после проведения многомесячной непрерывной терапии антидепрессантами.

Пациенты относятся к сложным больным в плане установления комплаенса. Это связано с предвзятым отношением населения к психиатрической службе, деонтологической важностью получения положительного эффекта через 3 нед. лечения на фоне малой курабельности, «буферности» соматизированной депрессии к психофармакологической терапии в сочетании с плохой переносимостью этого лечения с большим количеством побочных явлений антидепрессантов.

Депрессия является одной из самых распространенных патологий [5, 6, 17, 18]. Так, распространенность депрессивных расстройств в популяции на момент исследования составляет до 6% [13, 14, 18]. Риск заболеть депрессией в течение жизни – до 20%. В течение жизни депрессию переносят до 10% мужчин и до 20% женщин [6, 13, 14, 18].

При этом от 60 до 80% этих больных лечатся у врачей общей практики [5, 17, 24]. Больные с соматизированными психическими расстройствами составляют от 20 до 40% амбулаторного приема врача общей практики [5, 6, 17, 24].

Распространенность депрессивных расстройств среди больных хроническими заболеваниями внутренних органов составляет около 25%, что значительно выше, чем в популяции [4, 9, 13, 17].

Диагноз депрессивного расстройства у этих больных устанавливается в среднем через 3 года после начала заболевания. До этого больной проходит повторные длительные, сложные, дорогостоящие и малоэффективные курсы обследования и лечения у врачей разных специальностей по поводу сопутствующих заболеваний [5, 13, 17, 24].

Нейродинамические и нейрохимические аспекты патогенеза соматизированных депрессий

Сочетание депрессии и соматоформных расстройств (коморбидность) [13-15] определяется общностью патогенетических механизмов [6, 13, 24].

Так, депрессивная симптоматика связана с нарушением функции нейроморфологического комплекса структур мозга, известного как лимбико-диэнце-

фальный круг Папеца-МакЛиннея, включающего: диэнцефальные структуры, кору лобных долей, комиссуры и полосатое тело, глубинные области височных долей и лимбико-ретикулярные образования [6, 23-26].

В соответствии с концепцией Н.П. Бехтерева [3] клиническая картина депрессии определяется формированием системы устойчивого патологического состояния, основанной на энграммах долгосрочной, в том числе патологической памяти. В обеспечении стабильной памяти существенную роль играют таламокортикальные связи [3, 12, 23, 24].

Тип нарушений аффекта при депрессии зависит от нарушений межполушарнодиэнцефального взаимодействия с участием лимбико-ретикулярных структур [8, 23, 25, 26].

Интероцептивные нарушения связаны с расстройством пропатической чувствительности, в обеспечении которой существенную роль играют диэнцефальные структуры. Соответственно, по данным нейрофизиологических исследований, в патогенезе соматосенсорных феноменов участвуют нарушения функции

диэнцефальных отделов и диэнцефально-межполушарного взаимодействия [25, 26].

С характерными для патогенеза депрессии диэнцефально-гипоталамическими нарушениями связаны расстройства вегетативной и эндокринной регуляции, в том числе деятельности систем внутренних органов [6, 12, 23, 24].

Таким образом, сочетание в структуре соматизированной депрессии соматоформных и собственно аффективных расстройств определяется формированием патологической детерминантной системы, включающей диэнцефальные отделы и внутренние органы [12, 24, 25].

Нейрохимической основой коморбидно-клинического сочетания соматоформных и депрессивных расстройств является

Локализация соматосенсорных феноменов и вегетативных нарушений определяется в большинстве случаев наличием определенных патологических изменений со стороны систем органов по типу «места наименьшего сопротивления» [5, 16, 24, 25].

Операциональная диагностика соматизированных депрессий в международных статистических классификациях и диагностических руководствах

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам и нарушениям поведения (DSMIVR) и Американский синопис по психиатрии постулируют операциональный (по

ной патологии внутренних органов или нервной системы).

Ось 4. Действие психосоциальных стресс-факторов.

Ось 5. Снижение уровня социальной адаптации [7, 9, 27].

Используя эти принципы, Международная классификация болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (ICD-10) в разделе F «Психические расстройства и нарушения поведения» отдельно оценивает компоненты этих состояний в классах рубрик (симптомо-комплексов операциональной диагностики):

F3. Аффективные расстройства.

F4. Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства.

Кроме того, некоторые из этих состояний могут оцениваться отдельными рубриками классов:

F2. Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства.

F0. Органические и симптоматические психические расстройства [4, 10, 11].

Исследовательские диагностические критерии рубрик ICD-10 [10] легли в основу Критериев диагностики и лечения психических расстройств и нарушений поведения, директивно утвержденных для задач практического здравоохранения Украины [10, 20] и Российской Федерации [22].

Основные понятия в синдромологической диагностике соматизированных депрессий

Синдромологическая диагностика предполагает учет патогенетических особенностей и течения психопатологических симптомо-комплексов [6, 15, 23].

Так, обобщающим для группы скрытых депрессий было понятие маскированной депрессии. Мы говорим о маскированной депрессии, когда на первый план в клинической картине выступает так называемая симптоматика «фасада» (по сути, факультативная симптоматика), характерная для других заболеваний. Облигатная для депрессии



идентичность нарушений в нейрохимических системах нейромедиаторно-нейрорецепторного взаимодействия в патогенезе этих состояний [1, 6, 15, 19].

В первую очередь это нарушения в серотонинергической, норадренергической и дофаминергической системах, которые являются фармакодинамической мишенью действия антидепрессантов [15, 18, 19].

стандартизированным критериям принцип многоосевой (мультиаксиальной) характеристики таких состояний:

Ось 1. Клинические (психопатологические) синдромы (симптомо-комплексы рубрик).

Ось 2. Аномалии личности и нарушения развития (симптомо-комплексы рубрик).

Ось 3. Характеристика орган-

симптоматика как бы отходит на второй план и выявляется только при направленном клинико-психопатологическом исследовании [5, 6, 17, 24].

К маскированным депрессиям, наиболее значимым в общемедицинской практике, относятся такие состояния [5, 6, 17, 24]:

- Сенестопатическая депрессия, когда доминируют жалобы на вычурные, необычные, гетерономные ощущения со стороны тела.
- Вегетативные депрессии с преобладанием в структуре факультативной симптоматики вегетативных нарушений, чаще приступообразного характера.
- Соматизированные, или ларвированные, депрессии характеризуются доминированием относительно простых, гомономных, типичных для заболеваний внутренних органов жалоб, выходящих на первый план в клинической картине депрессии.

Особенности облигатной симптоматики при соматизированных депрессиях

Особенностью облигатной симптоматики при соматизированных депрессиях было сниженное настроение с чувством тревоги и угрюмого недовольства. Скорбный характер носили поза, мимика, интонации. Пациенты испытывали пессимизм, отсутствие перспективы на будущее, преувеличивали проблемы, когда «песчинка казалась горой». Отмечалось снижение аппетита, полового влечения, притупление оргазма. Нарушалась формула сна с появлением ранних пробуждений во вторую половину ночи перед рассветом. Характерной является суточная динамика настроения с ухудшением состояния по утрам. Нарушалась координация тонкой моторики с появлением бытовой неловкости, определяемой крылатыми выражениями «война с вещами» или «слон в посудной лавке».

Больные постоянно высказывали сверхценные идеи и страхи ипохондрического содержания о наличии у них «спазмов» или «рака». Значительно изменялся характер больных с появления эгоцентризма и капризности, холодности к близким, снижения энергии с утратой интересов. Пациенты постоянно требовали к себе внимания, были недовольны медобслуживанием. От холодности и жесткости больного страдали дети пациента, критически ухудшались отношения с родственниками. Не случайно существует крылатое выражение: «Депрессия – это экзамен для семьи» [5, 6, 24].

Повторные обследования у специалистов-интернистов не могли пояснить тяжести состояния пациентов. Длительная и сложная терапия по поводу заболеваний внутренних органов зачастую не давала ожидаемого эффекта [5, 6, 17, 24].

Классификация клинических вариантов маскированных депрессий

Существует следующая классификация клинических вариантов маскированных депрессий [5, 17]:

1. **Алгически-сенестопатическая с преобладанием неприятных телесных сенсаций:**
 - 1.1. Абдоминальная с неприятными ощущениями и функциональными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта.
 - 1.2. Кардиалгическая с сенсорными и вегетативными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы.
 - 1.3. Цефалгическая с доминированием головных болей.
 - 1.4. Паналгическая с множественными полиморфными и изменчивыми неприятными ощущениями в разных частях тела.
2. **Агрипническая с преобладанием разнообразных нарушений сна и стойкими жалобами на бессонницу.**
3. **Дизэнцефальная с доминированием вегетативных нарушений:**

- 3.1. Вегето-висцеральная, при которой вегетативные расстройства носят эпизодический генерализованный характер по типу вегетативных (функциональных гипоталамических) кризов.
- 3.2. Вазомоторно-аллергическая с симптоматикой вазомоторного ринита.
- 3.3. Псевдоастматическая с приступами удушья, которые сопровождаются чувством нехватки воздуха, затруднения дыхания при вдохе без признаков гипоксии.
4. **Обсессивно-фобическая с преобладанием жалоб на тягостные навязчивые мысли, воспоминания, сомнения, страхи.**
5. **Наркоманическая с появляющимся в период депрессии злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами.**

Операциональная диагностика депрессивного эпизода

В соответствии с Исследовательскими диагностическими критериями ICD-10 операциональная диагностика депрессивного эпизода осуществляется с использованием трех групп симптомов [10, 11, 18].

Основные симптомы группы Б включают:

- 1) депрессивное настроение, которое достигает степени выраженности, явно патологической для данного индивида, присутствует на протяжении большей части времени суток, почти ежедневно, в основном не зависит от обстоятельств и сохраняется не менее двух недель;
- 2) отчетливое снижение интереса к деятельности, которая прежде всегда была приятна для данного лица, или утрата способности получать от нее удовольствие;
- 3) снижение энергии или повышение утомляемости.

Дополнительные симптомы группы В включают:

- 1) снижение самооценки и потеря уверенности в себе;

- 2) беспричинное порицание себя или чрезмерное и неадекватное чувство вины;
- 3) повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве либо суицидальное поведение;
- 4) предъявляемые больным жалобы или объективные признаки свидетельствуют об ухудшении способности обдумывать или концентрироваться, например нерешительность и колебания;
- 5) изменение уровня психомоторной активности, выражающееся в заторможенности или ажитации;
- 6) нарушения сна любого типа;
- 7) изменение (повышение или понижение) аппетита с соответствующим изменением массы тела.

Симптомы соматического синдрома

Его признаки имеют особое значение – как проявления витального характера депрессии [4, 10, 18].

Операциональная диагностика соматического синдрома предполагает выявление четырех из следующих симптомов:

- 1) выраженная утрата интереса к деятельности, которая прежде была приятна для данного лица, или неспособность получать от нее удовольствие;
- 2) отсутствие реакции на события или действия, которые в норме вызывают активный отклик;
- 3) пробуждение по утрам на два или более часа раньше обычного времени;
- 4) усиление депрессии в утренние часы;
- 5) объективные признаки выраженной психомоторной заторможенности или ажитации (отмеченные или описанные другими лицами);
- 6) заметное снижение аппетита;
- 7) потеря массы тела (на 5% или более по сравнению с показателем, зарегистрированным в прошлом месяце);
- 8) явная утрата либидо.

Соответственно, при легком депрессивном эпизоде наблюдаются по меньшей мере два основных симптома. Кроме того, отмечаются

дополнительные симптомы. Общее количество симптомов из групп Б и В должно быть не менее четырех.

При умеренном депрессивном эпизоде больной испытывает значительные затруднения при выполнении своих обычных функций. Операциональная диагностика умеренного депрессивного эпизода предполагает выявление по меньшей мере двух из трех основных симптомов группы Б и констатацию трех, четырех или более дополнительных симптомов из группы В. Суммарное количество симптомов из групп Б и В должно составлять не менее шести.

При легком и умеренном депрессивном эпизоде обязательно констатируется наличие или отсутствие соматического синдрома.

При тяжелом депрессивном эпизоде некоторые из перечисленных симптомов депрессии достигают значительной степени выраженности и причиняют значительные страдания, типичны снижение самооценки, идеи собственной ничтожности и виновности. Часто отмечаются суицидальные мысли и поступки. Обычно присутствует ряд соматических симптомов.

Течение соматизированной депрессии. Соматизированные депрессии имеют длительное течение – не менее года, в среднем от 2 до 4 лет. Отмечается тенденция к увеличению длительности депрессивных эпизодов до 5 лет. Течение волнообразное. После редукции облигатной депрессивной симптоматики длительное время сохраняются резидуальные коморбидные, в частности соматоформные, расстройства, формирующие резидуальный этап, своеобразный «хвост» эпизода [4, 6, 9, 23, 24].

Программа лечения соматизированной депрессии

Основным методом лечения является психофармакологическая терапия, включающая использование следующих групп препаратов (указан диапазон суточных доз, используемых в лечении соматизированных депрессий) [2, 6, 11, 13-15, 18, 20].

Основные антидепрессанты

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: ципраamil (циталопрам, цитасандоз) (20-40 мг); ципралекс (эзограм) (10-20 мг); сертралин (стимулотон, золофт, залокс, сертролофт, серлифт) (50-200 мг); флувоксамин (феварин) (75-200 мг); пароксетин (паксил, рексетин) (20-50 мг); флуоксетин (прозак, продеп) (20-60 мг).

Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина: венлафаксин (велаксин, венлаксор, эффексор) (150-300 мг); иксел (милнаципран) (100-250 мг).

Норадренергические и серотонинергические антидепрессанты (NASA): миртазапин (ремерон, миртастадин) (15-45 мг).

Норадренергические антидепрессанты: тианептин (коаксил) (37,5 мг).

Мелатонинергические антидепрессанты: мелитор (агломелатин) (25-50 мг).

Дофаминергические и норадренергические антидепрессанты: бупропион (велбутрин) (200-400 мг).

Атипичные антидепрессанты: мапротилин (лудиомил) (50-150 мг); миансерин (миансан, леривон, миасер) (30-60 мг); пипразидол (нормагидол) (150-300 мг); инказан (75-150 мг).

Трициклические антидепрессанты: амитриптилин (саратен, эливел) (75-150 мг); кломипрамин (анафранил, клофранил) (75-150 мг); мелипрамин (имипрамин, имизин) (50-150 мг).

Анксиолитики (транквилизаторы) бензодиазепины: феназепам (0,5-2 мг); диазепам (седуксен, сибазон, реланиум) (5-20 мг); медазепам (рудотель) (20-30 мг); гидазепам (15-60 мг); альпразолам (кассадан) (1,5-3 мг).

Нормотимики (тимостабилизаторы): ламотриджин (ламиктал, ламатрин, эпилептал) (50-200 мг); соли вальпроовой кислоты (вальпроком, депакин, конвульсофин, эвериден) (0,3-0,6 г); карбамазепин (финлепсин, тегретол, зептол) (200-600 мг); клоназепам (антелепсин, ривотрил) (1-2 мг), соли лития

ДЕПРЕССИЯ: НОВОЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

(лития карбонат, контемнол) (0,3-0,9 г).

Психотерапия соматизированной депрессии предполагает меры общей психотерапии: общение с пациентом с выражением сочувственного понимания его страданий и сопереживания.

Из методов специальной психотерапии для изменения представлений пациента о своем заболевании как об уникальном, не поддающемся диагностике и лечению, применяется рациональная психотерапия.

Использование методов когнитивно-бихевиоральной психотерапии позволяет преодолеть пессимизм и депрессивную самооценку больного. На вегетативные нарушения эффективно влияют эриксоновские психотерапевтические технологии и аутогенная тренировка [4, 5, 13, 14, 17].

Алгоритм психофармакологической терапии депрессивного эпизода регламентирован Протоколами оказания медицинской помощи по специальности «психиатрия» [20] и Критериями диагностики и лечения психических расстройств и расстройств поведения [11,18].

Начало лечения предполагается с селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина, норадренергических и мелатонинергических антидепрессантов.

При недостаточном терапевтическом эффекте применяют норадренергические и серотонинергические антидепрессанты (NASA), дофаминергические и норадренергические антидепрессанты или атипичные антидепрессанты.

Если и эти группы антидепрессантов не позволяют достичь достаточной терапевтической реакции, назначают трициклические антидепрессанты, сочетающие высокую общую антидепрессивную активность с плохим профилем переносимости [14, 15, 18-20].

Эффективность назначенной схемы лечения оценивается че-

рез 6 недель. При недостаточном лечебном эффекте принимается решение о переходе на следующий этап с назначением более действенной терапии.

При легком депрессивном эпизоде проводят лечение основными антидепрессантами.

При достижении достаточного терапевтического результата лечение продолжают в течение 6 нед. Далее назначают поддерживающее лечение тем же антидепрессантом в течение от 4 до 9 мес.

При недостаточной терапевтической реакции проводится лечение как при умеренном депрессивном эпизоде.

При наличии умеренного или тяжелого депрессивного эпизода с признаками выраженной тревоги или суицидального поведения проводят лечение основными антидепрессантами и анксиолитиками бензодиазепинами.

При достижении достаточной положительной терапевтической реакции продолжают лечение выбранным антидепрессантом в течение 6 нед. Одновременно проводят постепенную отмену анксиолитиков к 3-4-й неделе. Далее назначают поддерживающее лечение тем же антидепрессантом в течение от 4 до 9 мес.

При недостаточной терапевтической реакции назначают лечение как при рекуррентном депрессивном расстройстве.

При рекуррентном депрессивном расстройстве с повторными затяжными депрессивными эпизодами назначают лечение основными антидепрессантами и стабилизаторами настроения (нормотимики).

При достижении достаточной положительной терапевтической реакции продолжают лечение теми же препаратами в течение 6-8 мес. в с последующим назначением профилактического лечения тимостабилизаторами (нормотимики).

При недостаточной терапевтической реакции помощь оказывается в условиях психиатрического стационара с назначением специ-

альных схем интенсивного лечения [11, 13, 14, 18, 20].

Организация помощи и деонтологические проблемы

В соответствии с Законом Украины «О психиатрической помощи» [21] диагноз психического расстройства может выставляться только врачом-психиатром.

В силу сохраняющихся антипсихиатрических настроений населения, тесно коррелирующих с феноменом стигматизации больных с психическими расстройствами, пациенты с соматизированными депрессиями могут негативно относиться к консультации и диспансерному наблюдению у врача-психиатра [5, 13, 16, 24].

Для достижения комплаенса пациента с лечащим врачом необходимо улучшение состояния под влиянием назначенной психофармакологической терапии, желательно в течение 2-3 нед. [5, 15, 24].

Для сохранения комплаенса необходимо информировать пациента о возможности «буферности» симптоматики к психофармакологической терапии и предупредить больного о вероятности побочных явлений [6, 8, 9, 13-15, 18, 19].

Сложной проблемой является необходимость одновременного лечения у врача-психиатра и врачей других специальностей с преодолением ошибочных положений о «депрессии от болезни внутренних органов» и «субъективных жалобах, а не нарушениях со стороны внутренних органов» [5, 6, 24].

Проблемные отношения складываются у лечащих врачей со специалистами из нетрадиционной медицины, включая так называемых народных целителей. Важной задачей лечащего врача становится убедить пациента продолжать психофармакологическую терапию даже в период прохождения лечения нетрадиционными методами [5, 24]. ■

Список литературы находится в реакции

Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации», 18 (431) 2012

Применение препарата Префаксин при лечении депрессии



Каинбаев А.М.
Каратальская ЦРБ, Алматинская область

Терапия депрессивных расстройств до настоящего времени остается сложной и актуальной проблемой [1]. Несмотря на многообразие имеющихся антидепрессантов, существует большая группа пациентов, у которых эти препараты оказываются неэффективны или вызывают нежелательные явления. Поиск новых препаратов с улучшенным профилем переносимости и более мощным механизмом действия привел к идее усилить эффективность антидепрессантов путем расширения нейрохимического приложения. Это стало основой синтеза нового поколения антидепрессантов – препаратов «двойного» действия, которые по сравнению с селективными антидепрессантами, более эффективны, а по сравнению с трициклическими антидепрессантами (ТЦА) более безопасны [2]. Эти положения реализовались в процессе применения антидепрессанта «двойного» действия Префаксина (венлафаксина, производитель «Polpharma»). Высокая эффективность венлафаксина была продемонстрирована в сравнительных исследованиях с ТЦА. Так, сравнение венлафаксина и кломипрамина не выявило различий по антидепрессивному эффекту при несколько лучшей переносимости венлафаксина за счёт меньшей частоты холинолитических нежелательных явлений [2]. Не уступает венлафаксин по эффективности амитриптилину и имипрамину [3, 6].

Префаксин (венлафаксин) патогенетически влияет на основные клинические проявления аффективного расстройства, что позволяет использовать его при лечении разных клинических вариантов депрессии, синдромально различных аффективных нарушений.

Следует отметить также благоприятный профиль переносимости и безопасности венлафаксина, минимальный риск развития побочных эффектов [3, 4, 5, 6]. Эти свойства, по данным ряда исследований, делает допустимым применение препарата для терапии депрессивных и тревожных расстройств у пациентов общемедицинской сети, страдающих соматической патологией [3, 4, 5, 6].

Цель исследования

Оценка терапевтической эффективности и безопасности препарата Префаксин (венлафаксин, производитель «Polpharma») у пациентов с депрессивными состояниями разной (легкой и средней) степени тяжести и психопатологической структуры. В работе определялись режим дозирования, сроки наступления эффекта, профиль переносимости препарата Префаксин.

Материал и методы

Клиническое обследование состояло из стандартных процедур анализа психического состояния, сбора субъективных и объективных анамнестических сведений и оформления медицинской документации. В исследование включили 16 пациентов в возрасте старше 18 лет, у которых депрессивный синдром

Для заметок

[illegible]

регистрировался в рамках депрессивного эпизода (F32), рекуррентного депрессивного расстройства (F33) и смешанного депрессивно-тревожного расстройства (F41.2) по критериям МКБ-10. Исключали пациентов, соответствующих любому из следующих состояний: тяжелая депрессия; период беременности и лактации, коморбидность депрессивного эпизода острым психотическим состоянием; хронический алкоголизм, наркомания, тяжелые соматические заболевания в фазе декомпенсации (почечная, печеночная, сердечная недостаточность).

Для оценки состояния больных и действия препарата использовали следующие формализованные психометрические инструменты: шкалу общего клинического впечатления (CGI) для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I); шкалу Гамильтона для оценки депрессии (HAMD); шкалу Гамильтона для оценки тревоги (НАМА); шкалу депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS).

Префаксин назначался в начальной дозе 75 мг/сут (однократный прием, в одно и то же время) с дальнейшим повышением до 150 мг (один раз в сутки).

При необходимости назначения более высокой стартовой дозы (депрессия средней степени тяжести) титрация дозы начиналась со 150 мг/сут.

При неудовлетворительном терапевтическом эффекте суточная доза Префаксина повышалась на 75 мг каждые 2-3 дня до достижения эффективной, максимальной суточной дозы – 300 мг, длительность лечения – 4 нед.

Предусматривалась досрочная отмена терапии Префаксином при отсутствии эффекта к концу 10-х суток терапии при использовании максимальных суточных доз, утяжеления депрессии, выраженных нежелательных явлений, отказа пациента от лечения/утраты контакта с пациентом. Критерием оценки эффективности лечения наряду с клинически регистрируемым улучшением состояния являлось уменьшение суммы баллов по шкалам HAMD>50%, MADRS>50%

и НАМА>35%, в качестве дополнительных использовались показатели по шкале CGI-I (существенное, выраженное или умеренное улучшение).

Выборка исследования включала 16 пациентов (9 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $38 \pm 6,2$ года), обратившихся за помощью амбулаторно. В соответствии с критериями МКБ-10 психопатологические нарушения у 12 больных характеризовались наличием признаков депрессивного состояния (F32, F33), у 4-х – смешанного депрессивного и тревожного расстройства (F41.2). В статусе всех пациентов на момент включения в исследование присутствовали депрессивные и тревожные расстройства разной степени выраженности, средний стартовый балл по шкале HAMD составил $21,7 \pm 6$, по MADRS – $29,5 \pm 6$, по шкале HAMD – $25,86 \pm 5,6$. Психопатологические проявления депрессивных расстройств в изученной выборке характеризовались тревогой (стойкая гипотимия с преобладанием беспредметного беспокойства, внутреннего напряжения, предчувствия несчастья), апатией с дефицитом побуждений и утратой жизненного тонуса, регистрировались смешанные проявления тревоги и апатии. Ряд пациентов вербализовали тоску (подавленность с выраженной витальностью в виде диффузного, протопатического ощущения гнета, тяжести в груди, с суточным ритмом, сопутствующими расстройствами сна, аппетита, изменением массы тела). В 56,3% случаев у пациентов был диагностирован первый эпизод депрессии (F32), в 25% – впервые возникшее смешанное депрессивное и тревожное расстройство (F41.2). В выборке преобладали больные с депрессией средней степени тяжести (56,3%), депрессии легкой степени тяжести составили 43,7% наблюдений.

Результаты

14 пациентов успешно завершили курс терапии, что является высоким показателем тимоаналептической эффективности и перено-

Для заметок

симости Префаксина (первоначальный объем выборки – 16 больных). Средняя эффективная доза Префаксина составила 176,25 мг/сут (от 37,5 до 300 мг). Доля пациентов, получавших максимальные терапевтические дозировки препарата (300 мг/сут), была равна 12,5% (2 из 16 пациентов, закончивших исследование), что также характеризует переносимость препарата. Исключение из исследования выполнялось в связи с неэффективностью терапии по оценке состояния на 3-й неделе терапии. К нонреспондерам отнесен 1 пациент с тоскливой витальной депрессией в рамках F32.1 и F33.1 (по МКБ-10). В целом Префаксин обладает хорошей переносимостью. Выбывание из исследования в связи с побочными эффектами зарегистрировано в одном случае (непереносимая тошнота, не позволяющая увеличить дозу препарата для достижения достаточного антидепрессивного эффекта). Среди участников, завершивших исследование, побочные действия зафиксированы в 4 (25%) случаях (снижение аппетита, сухость во рту, запор, тошнота, тахикардия). Нежелательные реакции возникали преимущественно на начальном этапе терапии (1-я неделя), были кратковременными, корректировались симптоматическими средствами или снижением дозы Префаксина.

Эффективность терапии Префаксином (количество респондеров по шкалам HAMD>50%, MADRS>50% и NAMA>35%) при промежуточной оценке на 2-й неделе лечения отмечена в 81,3% случаев (13 пациентов).

После завершения курса лечения (4 нед) проводилась оценка достижения уровня ремиссии (HAMD<7 баллов, MADRS<15 баллов), которая была зарегистрирована в 87,5. В результатах оценки по шкалам общего клинического впечатления – CGI-S и CGI-I – отражается высокая общая эффективность терапии. Стартовый средний суммарный балл по CGI-S, составивший 4,56 (интервал между показателями «умеренно болен» и «явно болен»), снизился через 4 нед терапии до 1,46 (интервал между показателями «здоров, отсутствие

психических нарушений» и «пограничное состояние»). Средний суммарный балл по шкале CGI-I во время финального визита (4-я неделя) составил 1,4 (интервал между показателями «очень хорошее улучшение» – 1 балл и «хорошее улучшение» – 2 балла). Наблюдалось выраженное снижение уровня как депрессивных, так и тревожных расстройств с субъективным улучшением настроения, уменьшением колебаний аффекта, повышением уровня профессиональной продуктивности, снижением раздражительности и чувства внутреннего напряжения. Улучшились сон, аппетит, появлялись побуждения к деятельности. Редуцировались проявления психической тревоги, беспокойства, ожидания грядущей катастрофы, что согласуется с данными других исследований [3, 4, 5, 6].

Тимоаналептический эффект характеризовался быстрым наступлением: в 68,8% случаев отмечалась 50% редукция суммы баллов по шкалам HAMD и MADRS уже на 1-й неделе терапии.

Гипотимия и тревожные нарушения в структуре депрессивных расстройств редуцировались гармонично. В одном случае наблюдалась инверсия аффекта с переходом в гипоманиакальное состояние, откорректированное уменьшением дозы Префаксина. Следует отметить, что Префаксин обладает благоприятным профилем переносимости, высоким уровнем безопасности. Его назначение не сопровождалось токсическими и аллергическими реакциями.

Таким образом, Префаксин является современным эффективным и безопасным антидепрессантом двойного дозозависимого действия, который может быть рекомендован как препарат выбора при терапии тревожных и депрессивных расстройств легкой и умеренной степени тяжести, что, учитывая высокую распространенность аффективных расстройств, обуславливает целесообразность его широкого применения. ■

Список литературы находится в редакции

Особенности психосексуальной сферы женщин с психогенными депрессиями



Алексеев Б.Е., Белоус И.М.

Кафедра сексологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

Возрастающее количество стрессовых воздействий в настоящее время сопровождается ростом числа психогенных аффективных расстройств, протекающих на неглубоком уровне [1, 13].

В связи с этим в последние десятилетия увеличилось количество исследований в этой области.

Актуальной является проблема низкой приверженности лечению данной группы пациентов и выявление факторов, влияющих на выполнение рекомендаций или отказа от терапии.

В связи с высокой значимостью сексуальной сферы в жизни каждого человека необходим детальный анализ особенностей психосексуального развития и их роли в развитии заболеваний, сексуальных дисфункций, формировании дисгармоничных отношений с партнером и поведении в болезни. Правильно сформированные половая идентичность, полоролевое поведение и в целом гармоничность психосексуального развития отражают зрелость личности и влияют на ее социальную адаптацию. Несформированность, дисгармоничность и другие особенности полоролевого поведения, отражающие наличие психосексуального диатеза, могут служить предпосылкой для развития внутреннего психологиче-

ского конфликта и нарушения межличностных отношений, тем самым делая индивидуума более уязвимым в ряде ситуаций [2, 3].

Первые исследования роли пола были направлены на определение влияния биологического пола на предрасположенность к заболеванию, его течение, прогноз и ответ на терапию при различных заболеваниях. При сравнении пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, проведенные исследования демонстрируют большую частоту депрессий среди женщин [12, 15, 21]. Возможно, выявление депрессий среди женщин выше за счет более частой обращаемости [10]. В клинической картине исследователи отмечают у женщин чаще наличие бес-

покойства, чувство беспомощности, одиночества, слезы, наличие болей в теле, суицидные мысли, более выраженную печаль [11, 18]. В то же время для мужчин более характерны маскированные депрессии с агрессивными проявлениями, желание самостоятельно справиться с ситуацией, уход в работу, алкоголизация, употребление психоактивных веществ, алекситимия [12, 20]. Таким образом, мужчины реже попадают к специалистам амбулаторно-поликлинической сети, не получая своевременного лечения, или обращаются позже с проблемами алкогольной и наркотической зависимости. В ряде исследований отмечены различные ответы на медикаментозную терапию среди мужчин и женщин [16, 19], в других не было выявлено существенных различий в реакции на лечение антидепрессантами [17].

Изучая литературу, мы столкнулись с тем, что ряд ученых, описывая половые особенности пациентов, употребляют термин «гендерные», что отражает некорректное его использование, а значит, и стоящий за ним смысл [14]. В русском языке «gender» не имеет аналога, поэтому понятие «пол» отражает как физические характеристики половой

Алексеев Борис Егорович — д.м.н., профессор, член Профильной комиссии по психиатрии МЗ РФ, член Международной Академии сексологических исследований и Международного общества сексологической медицины, заведующий кафедрой сексологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Член Ученого Совета СПбМАПО и проблемной комиссии по неврологическим и психическим заболеваниям.

Автор более 100 научных публикаций, в том числе руководства «Ювенильная сексология», монографии «Полоролевое поведение и его акцентуации» и ряда учебных пособий.

Кафедра сексологии единственная в России, которая готовит врачей-сексологов, а также проводит циклы общего и тематического усовершенствования для врачей и других специалистов.

принадлежности (генетический пол, гонадный пол, гаметный пол, гормональный пол, морфологический пол), так и психологические и социально-психологические параметры (половая идентичность, половая роль, полоролевое поведение, половое влечение). Для отражения социально-поведенческих характеристик могут быть использованы понятия «полоролевое поведение», «полоролевые стереотипы, установки» и т.д. Понятие «гендер» чаще используется в социологических исследованиях. Имеются работы, в которых авторы разделяют половые и гендерные характеристики, но при этом предполагается, что мужчины и женщины усваивают и являются носителями соответствующих гендерных стереотипов, что не является отражением имеющихся в реальности индивидуальных характеристик пациентов. Практика показывает, что ряд проблем во взаимоотношениях мужчин и женщин обусловлен как раз непониманием атрибутов и недостаточно развитыми навыками поведения, присущими своему полу.

Таким образом, при оценке индивидуальности пациентов обязательно должны учитываться психосексуальные характеристики – *половая идентичность и полоролевое поведение*, формирующиеся в процессе психосексуального развития, начиная с первых месяцев жизни, под влиянием природных и социальных факторов [2, 4, 5].

Согласно современным представлениям фемининность и маскулинность являются не взаимоисключающими понятиями, а независимыми характеристиками, поэтому у человека определяются одновременно два показателя *половой идентичности* – показатель *маскулинности* и показатель *феминности*. Другой характеристикой *половой идентичности* является соотношение *базовой половой идентичности*, отражающей задатки, приобретенные в раннем возрасте и связанные с нейропсихологическими и психофизиологическими факторами [8], и *персональной половой идентичности*, формирующейся в процессе социализации.

Под *полоролевым поведением* мы понимаем *способ бытия человека как представителя пола. Оно имеет значение как социально-психологический код, обеспечивающий процесс коммуникации, и является центральным аспектом социализации ребенка.*

Согласно концепции *уровневой организации полоролевого поведения* [4, 5] условно выделены 3 уровня:

1) *маскулинность и фемининность как базисное образование (М-Ф измерение – отражающее конституциональные психофизиологические предпосылки);*

2) *полоролевое поведение, характеризующееся «автоматичностью» проявлений;*

3) *установочно-приспособительное полоролевое поведение.*

При этом М-Ф измерение является одним из факторов формирования индивидуальных полоролевых проявлений.

В пределах нормы колебания признаков полоролевого поведения могут проявляться усилением или ослаблением поведенческих атрибутов привычных полоролевых стереотипов. В связи с этим выделены *акцентуации М-Ф измерения и полоролевого поведения*, имеющие кроссполовой и гиперролевой варианты, которые могут влиять на уязвимость в ряде ситуаций.

Важную роль играет не только само качество психосексуальных характеристик, но и их взаимоотношения. Рассогласованность полоролевого поведения и *половой идентичности* или уровней полоролевого поведения являются источником и в то же время показателем наличия *полоролевого конфликта*. Сопоставление показателей полоролевого поведения в разные периоды дает возможность изучать возрастную динамику данного поведения. Анализ внутренних и внешних деформирующих факторов и длительности их воздействия в определенные периоды психосексуального развития позволяет определить характер полоролевого конфликта.

Исходя из представлений описанной выше структурной организации полоролевого поведения выделены два типа полоролевого конфликта,

обусловленных неконгруэнтностью уровней полоролевого поведения: 1-й тип – базисного (М-Ф – измерения) и «автоматизированного» уровней полоролевого поведения и 2-й тип – «автоматизированного» и установочно-приспособительного уровней полоролевого поведения.

Наличие полоролевого конфликта, нарушение темпов и последовательности психосексуального развития, дефицитарность полоролевого поведения свидетельствуют о наличии *психосексуальной дисгармонии*, который способствует формированию сексуальных дисгармоний, парафилий и участвует в патогенезе психических заболеваний [3].

В немногочисленных работах описан ряд особенностей психосексуальной сферы пациентов, которые целесообразно учитывать в процессе лечения и реабилитации.

Так, среди пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством нами [4] выявлена дисгармоничность психосексуальной сферы, связь полоролевого поведения с защитным поведением и способами совладания с болезнью. Среди женщин с невротическими расстройствами была отмечена связь показателей полоролевого поведения и *половой идентичности* с психологическими защитами и копинг-стратегиями [9], а также более высокий уровень конфликтности у женщин с *маскулинной акцентуацией полоролевого поведения* [6]. В качестве примера отметим, что при изучении пациентов, страдающих шизофренией, у значительной части выявлена дисгармоничность психосексуальной сферы, а также взаимосвязь выбора копинг-стратегий и их терапевтической динамики, включаемости пациентов в психотерапевтические группы, достигаемого качества ремиссии с характеристиками полоролевого поведения и его согласованности [7].

Накопление подобных данных является важным в практической деятельности для лечения, реабилитации и повышения качества жизни пациентов с различными психическими заболеваниями.

В связи с этим целью данного исследования было изучение характе-

ристик психосексуального развития женщин с психогенными депрессивными расстройствами невротического уровня.

Проводилась клинико-психопатологическая и экспериментально-психологическая оценка состояния больных. Осуществлялась оценка по шкале депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), «Методике диагностики акцентуаций полового поведения» [2], «Методике определения структуры половой идентичности и направленности полового влечения» [8].

В исследование были включены 64 пациентки, проходившие лечение на базе городской психиатрической больницы №7 (клиника неврозов), обследование проводилось при поступлении. В соответствии с критериями МКБ-10 у пациенток были диагностированы: смешанное тревожное и депрессивное расстройство – F41.2–13 (20,31%), пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации F43.21–4 (6,25%), смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации F43.22–47 (73,44%).

Возраст пациенток находился в диапазоне от 18 до 47 лет, средний возраст – $32 \pm 2,09$ года. Высшее образование имели 26 женщин (40,63%), среднее специальное и неоконченное высшее – 36 человек (56,25%) и общее среднее – 2 человека (3,12%).

В браке состояли 24 женщины (37,5%), были разведены 18 (28,13%), никогда не состояли в браке 16 (25%), проживали с партнером без оформления отношений 6 (9,37%). Были удовлетворены своим семейным положением только 28 опрошенных (43,75%).

На момент госпитализации больных в клинику тяжесть депрессии по шкале MADRS составляла $21,75 \pm 4,34$ баллов.

У 44 женщин (68,75%) в качестве одного из главных или основного психотравмирующего события выступали проблемы в отношениях с партнером и в сексуальной сфере (измена, развод, разрыв отношений, сексуальная дисгармония, сексуальное насилие).

При поступлении только 20 человек (31,25%) предъявили лечащему

врачу жалобы на неудовлетворенность сексуальными отношениями или сексуальную дисфункцию.

В процессе обследования в соответствии с критериями МКБ-10 были диагностированы следующие нарушения сексуальной функции: снижение или отсутствие полового влечения – 58 женщин (90,63%), нарушение генитальной реакции – 6 женщин (9,37%), оргазмическая дисфункция (брадиоргазмия и коитальная аноргазмия) – 33 (51,56%). У 8 женщин (12,5%) сексуальная дисфункция наблюдалась с начала половой жизни, у остальных длительность полового расстройства составила в среднем $5,56 \pm 1,22$ месяца.

При анализе истории жизни были выявлены следующие события, которые могли задержать или нарушить процесс психосексуального развития: у 36 женщин (56,25%) родители были разведены или состояли в повторном браке. Близкие, доверительные отношения с обоими родителями имели 13 человек (20,31%), только с матерью (28,13%), только с отцом 4 (6,25%), не имели с обоими родителями 29 (45,31%). Подвергались физическим наказаниям со стороны родителей, в том числе с телесными повреждениями 14 человек (21,88%), со стороны других родственников – 6 (9,37%). 27 женщин (42,19%) хотя бы раз подвергались сексуальным домогательствам, развратным действиям или сексуальному насилию: из них со стороны родственников и знакомых – 8 (12,5%), со стороны незнакомых лиц – 11 (17,19%), со стороны своего полового партнера – 8 (12,5%); при этом неоднократно или регулярно подвергались насилию 11 человек (17,19%).

При оценке темпов и сроков психосексуального развития у 18 человек (28,13%) были выявлены нарушения на стадиях формирования платонического, эротического и сексуального либидо, проявлявшиеся несформированностью установок, дефицитом навыков ухаживания и эротического поведения, свойственных представителям своего пола, задержкой реализации в отношениях с партнером. При анализе полового поведения выявлен высокий

уровень маскулинной акцентуации во все возрастные периоды формирования пациенток: до 7-8 лет – $0,41 \pm 0,06$; до 12-13 лет $0,39 \pm 0,05$; до 18 лет – $0,42 \pm 0,05$ и в период «сейчас» – $0,41 \pm 0,04$ (отсутствие акцентуации соответствует значению $< 0,2$).

В структуре базовой и персональной половой идентичности фемининная составляющая незначительно доминировала над маскулинной: индекс адекватности половой идентичности по фактору силы составил $0,55 \pm 0,56$, индекс адекватности персональной половой идентичности $0,34 \pm 0,35$, что свидетельствует о наличии диффузной половой идентичности. Структура направленности полового влечения определялась по градиенту индексов гетеро- и гомосексуальности, который составил $0,32 \pm 0,31$, что свидетельствует о присутствии гомосексуального компонента влечения.

Выраженная маскулинная акцентуация полового поведения, диффузная половая идентичность, особенности структуры полового влечения свидетельствуют о наличии психосексуального диатеза у данной категории пациенток. Выявленные особенности, даже если они в той или иной форме ощущаются самими пациентами, редко фигурируют в жалобах, поэтому должны активно выявляться врачом в процессе сбора анамнеза, анализа личностных характеристик и психотерапии. Требуется дальнейшее изучение и выявление взаимовлияния характеристик психосексуальной сферы и защитного стиля, отношения к болезни, исходам лечения и приверженности лечению. Поскольку полоролевые характеристики являются динамичными, то в процессе психотерапии возможны дальнейшее продвижение их развития и гармонизация психосексуальной сферы, что найдет отражение в восприятии себя и в поведении и отношениях с лицами противоположного пола и, как следствие, в сексуальном функционировании. Кроме того, искренний интерес и стремление к всесторонней оценке состояния пациента повышают его доверие к врачу. ■

Жестокое обращение с детьми и запущенность: взгляд на проблему с позиций детской психиатрии



Нестеренко М.¹, Марценковский И.А.²

¹Университет SUNY Upstate, штат Нью-Йорк

²Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

Миллионы детей во всем мире ежегодно становятся жертвами жестокого обращения, насилия, лишены надлежащей родительской поддержки и опеки. Случаи жестокого обращения и сексуального насилия как причины психической травмы изучены и описаны достаточно хорошо. Разработаны алгоритмы психиатрической помощи этому контингенту детей. Случаи запущенности регистрируются в три раза чаще, чем случаи жестокого обращения, но обычно не квалифицируются как сферы непосредственной ответственности служб охраны психического здоровья детей.

Действующие системы охраны психического здоровья детей в Украине, США, Европе, к сожалению, не уделяют достаточного внимания последствиям плохого обращения, заброшенности и запущенности, невнимания к повседневным потребностям ребенка, эмоциональной депривации в раннем детском возрасте как факторам, влияющим на психическое здоровье детей, не рассматривают их как специфическую хроническую психическую травму. Квалификации требуют нарушения психического здоровья «детей улицы», детей, растущих в антисоциальных семьях, детей, воспитывающихся в условиях эмоциональной депривации, жестокого обращения в интернатах.

В отличие от одномоментной тяжелой травмы, приводящей к развитию посттравматического стрессового расстройства, хроническая запущенность и хроническое жестокое обращение с ребенком оказывают первазивное воздействие на

его развитие. В некоторых случаях хроническая ювенильная травма является определяющей характеристикой среды развития ребенка или системы его воспитания, деформируя весь процесс его психологического развития. Травматическое развитие может обуславливать нарушения интеграции сенсорной, эмоциональной и когнитивной информации, приводить к формированию реактивной лабильности, что, в свою очередь, может стать причиной дисфункциональности ответов на стрессовую ситуацию. Такие дети могут иметь широкий спектр аномалий развития, проявляющихся физиологическими, соматическими и поведенческими расстройствами: от задержек умственного развития и специфических расстройств развития, создающих проблемы при обучении (learning disability), до антисоциального поведения с агрессией, направленной на себя и других.

В DSM-IV такие психические нарушения часто соответствуют диа-

гностическим критериям депрессивного, с дефицитом внимания/гиперактивностью, оппозиционно-демонстративного, антисоциального (кондуктивного) поведенческих, тревожного, связанного с нарушением приема пищи, связанного с недостаточностью коммуникативных навыков, тревожного, связанного с сепарацией расстройств. У многих детей могут быть диагностированы расстройства детско-материнской привязанности. Каждый из перечисленных диагнозов охватывает только небольшой аспект континуума симптомов детей с заброшенностью и эмоциональной депривацией в детстве.

Стабильность психических нарушений вследствие эмоциональной депривации или запущенности, их связь с нарушением психологического развития и дисфункциональностью ребенка позволяют рассматривать хроническую комплексную ювенильную травму в качестве самостоятельно-

го расстройства.

По-видимому, выделение в международных классификациях отдельной диагностической категории травматического развития, связанного с ювенильной хронической комплексной травмой, не менее обосновано, чем выделение первазивного расстройства развития, и более целесообразно, чем диагностика многочисленных коморбидных расстройств на основании ныне действующей DSM-IV. С клинической точки зрения выделенное травматическое развитие, связанное с комплексной ювенильной травмой, в континууме расстройств развития может быть противопоставлено первазивному расстройству развития (расстройствам из спектра аутизма).

Дети, которые стали жертвами жестокого обращения или запущенности в новорожденном, грудничковом или ясельном возрасте, как правило, характеризуются общей задержкой развития, включая когнитивные, речевые, психомоторные и социальные навыки. У них отсутствуют как классические проявления посттравматического стрессового расстройства, так и проявления расстройств общего развития (расстройств из спектра аутизма).

Симптомы посттравматического стрессового расстройства, а в ряде случаев и нарушения социальной реципрокности и коммуникации у этих детей обычно скрыты за более яркими проявлениями нарушений эмоциональной, поведенческой и соматической сфер. Полиморфные эмоциональные, поведенческие и висцеровегетативные симптомокомплексы характеризуются динамичностью и отчетливой тенденцией к флюктуирующему течению.

Такие дети часто демонстрируют тяжелую аффективную нестабильность, что является основанием для диагностики у них поведенческих (оппозиционно-демонстративного, антисоциального), аффективных (тревожного, депрессивного и даже биполярного), с дефицитом внимания/гиперактивностью рас-



стройств. У одного ребенка по оси I DSM IV одновременно могут выполняться диагностические критерии нескольких расстройств. В разные периоды жизни детям совершенно обоснованно могут выставляться различные диагнозы. Многообразие этапных диагнозов объединяет признаки нарушения общего развития, которые можно квалифицировать как травматическое нейроразвитие.

Дети, которые подвергались травматизации после изначального 2-3-летнего периода нормального развития, в процессе терапии имели тенденцию к улучшению своего функционирования, в то время как дети, ставшие жертвой жестокого обращения с первых месяцев жизни, демонстрируют минимальную положительную динамику в процессе многолетней терапии. Тяжесть травматического расстройства развития во многом определяется дисгармоничностью группы первичной поддержки ре-

бенка: чем более дисфункциональной и дезорганизованной является семья, тем более дезадаптивное поведение будет демонстрировать ребенок, тем более дисгармоничным будет его развитие. Если травматизации подвергается не только ребенок, но и объект его привязанности, чаще всего мать, обеспечивающая ребенку посильную психологическую поддержку, детская реакция на стресс может фенотипировать ее защитные формы реагирования.

Расстройство приводит к дефициту личностного развития – отсутствию предсказуемости, постоянства самовосприятия, ощущения собственного «я», нарушениям сепарации и восприятия собственного тела, дефициту чувства осознания своего существования отдельно от других, чувства самости. Такие дети часто не знают и не понимают, кто они такие и кто такие другие люди. Они практически не понимают своих собствен-

ных чувств и очень часто не владеют речью в степени, позволяющей описать собственное внутреннее эмоциональное состояние. Они склонны приписывать свои собственные чувства другим людям и описывают отношение других людей к миру как свои собственные переживания, не владея при этом способностью отделить второстепенное от главного.

Дети с травматическим развитием вследствие хронической ювенильной комплексной травмы живут в непредсказуемом мире: у них не завершено формирование концепции константности восприятия (concept of object constancy) и отсутствуют целостные концептуальные представления как о собственном внутреннем мире, так и об окружающей среде и других людях. У таких детей нередко нет внутреннего алгоритма поведения: их поведение дисфункционально, непоследовательно, не спланировано, импульсивно. Они выражают свои желания посредством своего поведения и обычно оказываются не в состоянии обсудить свои переживания и рассказать о своих желаниях. Они подменяют просьбу импульсивным действием, берут, вместо того чтобы попросить. Они не уважают других людей, их чувства, не в состоянии оценить их поступки. Такие дети не способны осознать желания и потребности других людей. Они не в состоянии принять любые изменения, все новое воспринимается ими как потенциальная угроза. Напротив, все что им уже знакомо, они воспринимают как более безопасное, даже когда речь идет об источнике ненадлежащего ухода или насилия. Нередки случаи, когда дети, ставшие жертвами хронической ювенильной травмы, испытывают эмоциональную привязанность к лицам, издевавшимся над ними, не обеспечившими им надлежащего ухода.

Расстройство сопровождается тяжелыми социальными последствиями. Проблемы с эмоциональным контролем у таких пациентов, как в подростковом, так и в зрелом

возрасте могут обуславливать импульсивные агрессивные деликты, насилие и наркологические проблемы. Дети, являющиеся жертвами насилия, не знают, как правильно себя вести в тех или иных проблемных социальных ситуациях. Они пытаются отгородиться от общества или, наоборот, дразнят и провоцируют окружающих их людей. Из-за того что такие дети не умеют регулировать свои эмоции, другие дети их часто боятся, не играют с ними.

У лиц, перенесших в детстве хроническую ювенильную комплексную травму, в зрелом возрасте наблюдаются тяжелые нарушения социального функционирования, нередко диагностируются пограничное или диссоциативное расстройство личности, соматизированное расстройство, расстройство пищевого поведения (eating disorder) и зависимость от психоактивных веществ и алкоголя. Эти дети никогда спонтанно не дискутируют на тему травматического опыта, от них трудно добиться рассказа о том, что с ними произошло. У них труднодостижимо понимание (insight) взаимосвязи между тем, что с ними случилось, что они делают и как себя ведут, и тем, что они чувствуют. Чаще всего способом их коммуникации является провоцирующее агрессивное поведение.

Они имеют ограниченные возможности в получении образования, испытывают сложности с социальной включенностью, что не позволяет им стать социально успешными членами общества.

Нейробиологические и психологические механизмы формирования хронической ювенильной травмы развития

Лимбическая система и лобная кора обеспечивают интерпретацию и переработку приобретенного опыта в процессе развития ребенка. Лимбическая система интегрирует афферентную импульсацию, поступающую от гипоталамуса и ствола мозга, и выполняет функ-

цию фильтра, помогающего определить, какая сенсорная информация является актуальной для последующей мозговой переработки. Амигдала устанавливает значимость информации для существования или самосохранения организма и определяет необходимость организации защитного поведения. Сигналы от амигдалы запускают неспецифический гуморальный стрессовый ответ — повышение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления и ассоциированные с ним непроизвольные защитные реакции — активирующие (убегание, нападение) или ингибирующие (замирание).

Рефлекторный путь лимбической системы не включает в себя корковую переработку, что позволяет очень быстро реагировать на опасную ситуацию. Так работает инстинкт самосохранения. Амигдала определяет степень опасности; существует некая индивидуальная пороговая интенсивность афферентации, вызывающая защитную реакцию и определяющая биологическую устойчивость к фрустрации.

Базовый паттерн организации нейронных связей закладывается в первые месяцы жизни ребенка. Его нейропластичность во многом зависит от особенностей раннего развития, частоты и интенсивности стимуляции рецептивных систем в первые месяцы жизни ребенка.

Разные отделы мозга созревают в разное время. У новорожденного участки ствола мозга, отвечающие за работу кардиоваскулярной и дыхательной систем, уже достаточно хорошо развиты, в то время как лимбическая система еще не созрела. Раннее развитие ребенка в условиях хронического стресса приводит к формированию низкой устойчивости к стрессу, поэтому лимбическая система у таких людей будет отвечать стереотипным дезадаптивным паттерном на минимальную фрустрацию.

Лобная кора позволяет не только перерабатывать информацию, но и обучаться на основе собственного опыта. Информация

о фрустрирующей ситуации регистрируется в префронтальной коре, сравнивается с предыдущим опытом, здесь же обеспечивается формирование приемлемого для данной ситуации ответа. Во время созревания фронтальной коры формируется репрезентативная и вербальная память, имеющая важное значение в обеспечении механизмов задержки непосредственного ответа на фрустрацию, ингибировании подкорковых мезолимбических структур мозга корой в ситуациях, не представляющих реальной опасности для человека.

Если дети чувствуют себя в опасности, механизм быстрой лимбической активации превалирует над медленным когнитивным способом реагирования на фрустрацию путем переработки информации в префронтальной коре. Для того чтобы адаптивно отвечать на стимулы окружающей среды, ребенок должен быть относительно спокоен, что позволяет ему правильно воспринимать афферентные стимулы. Гиперреактивные, перевозбужденные дети могут испытывать проблемы с активацией фронтальной коры в ситуации фрустрации, не всегда правильно дифференцировать афферентные стимулы, недопонимать семантический контекст ситуации и плохо обучаются опыту переживания фрустрации, испытывая затруднения при формировании проблемно-решающего поведения.

Дети учатся регулировать свое импульсивное поведение посредством ожидания ответа матери на их поведение. Именно через этот процесс развитие ребенка связано социальным взаимодействием. Мать или тот, кто непосредственно ухаживает за ребенком, становится скрытым регулятором незрелой нервной и эндокринной систем грудного ребенка. Эмоциональное взаимодействие матери и ребенка помогает регулировать у него продукцию гипоталамусом кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ). КРФ контролирует синтез адренокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь,

фасилитирует импринтинг. КРФ также регулирует продукцию бета-эндорфина. В регуляции эмоций большую роль также играет тонус парасимпатикотонической нервной системы.

Таким образом, нейрогормоны позволяют зафиксировать, квалифицировать опасность и отреагировать на нее. Гуморальная реакция организма ребенка на фрустрацию принимает участие в формировании защитного поведения, необходимого для активного избегания и преодоления опасности. У детей с психической травмой эта система дисфункциональна, имеет повышенную реактивность и чувствительность к минимальным потрясениям. Вследствие функциональной недостаточности корковых лобных структур и гиперактивности лимбической системы (амигдалы) для них характерен немедленный моторный ответ на фрустрацию, проявляющийся импульсивным поведением. Ответная реакция на стрессорные события, как правило, генерализована и проявляется в виде ярких деструктивных, нередко катастрофических реакций.

Эти импульсивные реакции запускаются на разных уровнях ЦНС: ствол мозга предопределяет фиксированную стереотипность действий, мозжечок активирует сенсомоторные схемы, лимбическая система отвечает за стрессовые реакции по типу «убегать/нападать/замереть».

Показано, что ранняя травма может изменить последующее функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, соответственно, ее реагирование на последующие стрессовые воздействия. Жестокое обращение с ребенком в раннем детском возрасте ассоциировано с нейроанатомическими и нейрофизиологическими нарушениями: уменьшением размера медиальной части мозолистого тела и червеобразной части мозжечка, структурными изменениями лимбической системы, разной активацией правого и левого больших полушарий головного мозга.

Важным проявлением хронической ювенильной комплексной травмы является утрата возможности модифицировать влияние травматических ситуаций. Как в случае жестокого обращения, так и в случае заброшенности ребенок, не имея близкого человека, который мог бы модулировать уровень возбуждения, теряет возможность интегрирования и категоризации происходящего, как следствие – диссоциирует, а в худшем случае – дезинтегрирует. Перцепторные, эмоциональные, когнитивные процессы и поведение у таких детей не могут быть интегрированы/ассоциированы и диссоциируются на независимые фрагменты, в результате чего дети не могут понять, что с ними происходит, не могут планировать свои действия и вести себя адаптивно, соответственно обстоятельствам. Когда дети не могут реагировать приемлемым поведением, они испытывают чувство беспомощности. Не понимая, что происходит вокруг, они рефлекторно отвечают на стрессорный стимул безотчетной реакцией бегства/нападения, не имея возможности интернализировать травматический опыт и применять его при последующих фрустрирующих ситуациях.

В зрелом возрасте лица с травмой нередко реагируют на все, что напоминает о ней (ощущения, психологическое состояние, запахи, звуки, зрительные ассоциации, схожие ситуации), и в нейтральных ситуациях ведут себя так, как будто повторно находятся в травмирующей ситуации и переживают ее в настоящее время. Они расценивают эти переживания как реакцию на актуальные переживания или события, в то время как на самом деле такое поведение является безусловным рефлексом на ситуации, напоминающие травматическое прошлое.

Особенности обследования ребенка с комплексной травмой развития

С первого интервью клиницист пытается определить области наи-

большей дисфункциональности ребенка. Психиатрически категоризация диагностики у такого ребенка не является определяющей. Уточняются время травматизации, детали травмирующих ситуаций, собирается история существующих жалоб и симптомов.

В дополнение к этому можно применить структурированные опрашивания относительно предполагаемых травматических ситуаций с использованием специальных скрининговых опросников.

После установления доверительных отношений с пациентом можно приступить к сбору информации о специфической истории травматического опыта. Известно, что такие пациенты, как правило, не рассказывают о деталях травматических событий самостоятельно и могут избегать ответов на дета-

Stress Diagnostic Scale) и «Инструментарий для детальной оценки посттравматического стресса» (The Detailed Assessment of Posttraumatic Stress).

В детской практике обычно используются следующие опросники: «Перечень детского поведения» (Child Behavior Checklist), «Детская шкала для диагностики посттравматического стресса» (The Posttraumatic Stress Diagnostic Scale for Children), «Контрольный список травматических симптомов у детей» (Trauma Symptom Checklist for Children).

«Перечень детского поведения» (Child Behavior Checklist) – один из наиболее широко используемых детских опросников. Он позволяет определить общий психологический дистресс и часто используется для опроса детей, которые подвер-

мышления», «делинквентное поведение», «импульсивность», «эмоциональную неустойчивость».

Используется также вариант «Контрольного списка травматических симптомов у детей» (Trauma Symptom Checklist for Children) для детей в возрасте от 8 до 16 лет. Этот опросник позволяет квалифицировать как собственно травматические симптомы, так и коморбидные психические нарушения, выявляет симптомы тревоги, депрессии, злости, посттравматические стрессовые симптомы, сексуальные жалобы и диссоциативные симптомы. Инструментарий позволяет также оценить общий посттравматический дефицит.

Также используется инструмент для описания сексуального поведения у детей в возрасте от 2 до 12 лет (Child Sexual Behavior Inventory). Выделяются и ранжируются девять форм сексуального поведения: «установление допустимых границ во взаимоотношениях», «экспозиционизм», «соответствующее полу сексуальное поведение», «самостимуляция», «сексуальная тревога», «сексуальный интерес», «сексуальная настойчивость/назойливость», «сексуальные знания» и «вуайеристическое поведение (наблюдение за половой активностью других)». Особое внимание уделяется симптомам, возникающим в результате сексуального насилия над ребенком. Регистрируемое поведение соотносится с возрастными нормами.

Приведенные тесты лишь частично отвечают потребностям скрининга проявлений комплексной травмы развития.

Основные клинические проявления нарушений развития, связанных с хронической ювенильной комплексной травмой (chronic childhood developmental trauma)

Выделяют 7 основных сфер проявления дисфункциональности детей вследствие комплексной ювенильной травмы:



лизирующие вопросы даже при целенаправленном опросе.

Используется несколько специально разработанных опросников, сфокусированных на травматическом опыте. К ним относятся такие инструментари, как «Интервью потенциально стрессового опыта» (Potential Stressful Events Interview), «Скрининговый опросник стрессовых жизненных событий» (Stressful Life Events Screening questionnaire), «Шкала травматических событий» (Traumatic Events Scale), «Шкала для диагностики посттравматического стресса» (The Posttraumatic

Stress Diagnostic Scale) и «Инструментарий для детальной оценки посттравматического стресса» (The Detailed Assessment of Posttraumatic Stress).

Другой инструментари – «Детская шкала для диагностики посттравматического стресса» (The Posttraumatic Stress Diagnostic Scale for Children) – предназначен для скрининга у детей в возрасте от 11 до 18 лет. Этот опросник позволяет выявить основные симптомы, ассоциированные с травматическим опытом: «отчуждение», «соматические жалобы», «расстройства

1. Расстройства детско-материнской привязанности, связанные с проблемой границ во взаимоотношениях, недоверием и подозрительностью, социальной изоляцией, сложностями в понимании эмоционального состояния других людей, сложностями при определении перспектив, планировании и предвидении последствий своего поведения.

2. Биологически детерминированные сенсомоторные нарушения развития: сниженная восприимчивость к боли, нарушения двигательной координации и мышечного тонуса, соматизация, учащение медицинских жалоб (на боли в животе и тазу, респираторные нарушения, кожные и аутоиммунные заболевания, пароксизмальные феномены).

3. Нарушения эмоциональной саморегуляции, эмоциональная нестабильность, сложности в определении названия и выражении своих чувств, проблемы в определении и описании внутреннего состояния, невозможность интегрировать желания и потребности.

4. Диссоциации: наличие состояний измененного сознания, деперсонализация и дереализация, два и более отчетливых состояния сознания, нарушения памяти, связанные с травматическими воспоминаниями.

5. Нарушения контроля над поведением: сниженный контроль над влечениями (импульсивность, саморазрушающее поведение, агрессия, направленная на других), патологические формы саморелаксации и получения удовольствия (нарушения пищевого поведения, немедицинское употребление психоактивных веществ и наркотиков, другие формы зависимого поведения), сложности с субординацией и пониманием социально декларируемых норм и правил (оппозиционное поведение, чрезмерная подчиняемость), повторение травматического опыта в повседневном поведении или игре (экзальтированное, сексуально фокусированное или агрессивное поведение/игра).

6. Познавательные нарушения: сложности в поддержании концентрации и избирательности внимания, нарушения проблемно-решающего мышления, отсутствие интереса, заинтересованности, сложности с восприятием новой информации, проблемы с завершением поставленных задач, проблемы с обучением, константностью восприятия, сложности с предвидением проблем, взятием на себя ответственности, сложности с ориентацией во времени и месте.

7. Нарушение определения собственного «я»: отсутствие постоянного предсказуемого осознания себя, слабость сепарации (ощущения отличия себя от других), нарушение представлений о собственном теле, низкая самооценка, чувство стыда и вины.

Диагностические критерии расстройства, предложенные для DSM-V и ICD-11

А. Наличие хронической комплексной травмы в возрасте до 3 лет:

- множественные хронические психогенные воздействия, связанные с переживанием одной или нескольких форм травматического опыта, препятствующих нормальному развитию ребенка (таких как заброшенность, отказ от ребенка, длительное интернирование и лишение объекта привязанности, жестокое обращение, физическое и/или сексуальное насилие, события, связанные с переживанием угрозы жизни или нанесения увечий ребенку, переживание эмоциональных издевательств, переживание в качестве очевидца физического насилия и смерти);
- множественные субъективные переживания отрицательных эмоций (ярости, предательства, стыда, страха и т.д.).

В. Наличие паттерна однообразного дисфункционального поведения с реакциями на стимулы, напоминающими травматический опыт.

Дисрегуляция поведения (легкая или тяжелая) при действии напоминающих травму стимулов. Нарушения сохраняются и не возвращаются к нормальному базовому уровню. Проявления нарушения поведения не изменяют свою интенсивность при осознании субъективности стимулов и дисфункциональности своего поведения:

- аффективные нарушения;
- соматические (физиологические, моторные, по типу соматических конверсий) нарушения;
- поведенческие (самоистязания, порезы, повторение (фенокопирование) травматического опыта);
- когнитивные (чувство растерянности, диссоциация, деперсонализация, уверенность в том, что травма переживается повторно);
- нарушение взаимоотношений с другими (прилипчивость, назойливость, недоверие, подозрительность, реакции протеста);
- нарушения представлений о себе (ненависть к себе, самообвинения и т.д.).

С. Устойчивые негативные представления об отношениях с другими людьми, устойчивое ожидание от них угрозы, негативных последствий, склонность оценивать отношение к себе окружающих как негативное:

- негативное самопредставление и самоощущение;
- недоверие к близким;
- потеря доверия к другим;
- потеря ожиданий того, что другие люди могут защитить в случае необходимости;
- потеря доверия и ожиданий того, что социальные службы могут защитить;
- неверие в существование справедливости;
- ощущение неминуемости повторения травматического опыта.

Д. Области дисфункциональности:

- в области образования;
- в области семейных отношений;

- в области отношений со сверстниками;
- проблемы с законом;
- профессиональные трудности/трудности с трудоустройством.

Подходы к лечению детей с хронической комплексной травмой развития

Для лечения детей с хронической комплексной травмой развития используется психотерапия и психофармакотерапия. Психотерапия является основной формой медицинской помощи, приводит к уменьшению тяжести симптомов и улучшению социального функционирования, эмоциональной стабильности, социальной компетентности пострадавших и тем самым улучшает прогноз их социального функционирования в будущем. Психофармакотерапия при этом расстройстве является дополнительной и симптоматической формой помощи.

Эксперты разработали алгоритм лечения расстройства развития, связанного с комплексной хронической травмой, состоящий из шести последовательных этапов:

1. Обеспечение безопасности. Этот этап заключается в создании для ребенка защищенных условий и обеспечении внутренней и внешней безопасности.

2. Этап обучения навыкам саморегуляции. Приобретение способности регулировать собственное возбуждение и восстанавливать равновесие после периода фрустрации в таких областях функционирования, как аффект, поведение, когнитивное функционирование, например регулирование диссоциативного состояния сознания, межличностные взаимодействия и отношение к себе.

3. Приобретение навыков переработки информации, позволяющих посмотреть на себя со стороны (self-reflection processing). Этот этап заключается в развитии способности ребенка удерживать внимание и обеспечивать мобилизацию исполнительных функций

для построения рассказа/истории – описания себя, а также истории о своем прошлом, своем настоящем, о своих ожиданиях, планах и способах принятия решений.

4. Интеграция травматического опыта. Этот этап заключается в трансформации, принятии и преобразовании травматических воспоминаний и переживаний в продуктивный опыт. При этом используют такие стратегии, как конструирование смысла происходящего, принятие, удержание и переработка травматических воспоминаний, скорбь и оплакивание травматических потерь, симптом-ориентированный менеджмент, развитие навыков устойчивости к травматическим переживаниям и создание паттернов мышления и поведения, ориентированных на настоящее.

5. Этап построения взаимоотношений. На этом этапе происходит реконструкция эффективной рабочей модели детско-материнской связи и применение этой модели к существующим в это время взаимоотношениям с взрослым. Уделяют внимание таким навыкам взаимоотношений, как уверенность, кооперативность, предвидение последствий, установление рамок приличий и подчинение правилам, социальная эмпатия/сопереживания/сострадания, способность к взаимности, способность к физической и эмоциональной интимности.

6. Укрепление положительно-го аффекта. Этот этап посвящен укреплению таких эмоциональных свойств, как самодостоинство, адекватная самооценка посредством творческой деятельности, фантазий, ориентировки на будущее, опора на имеющиеся достижения, компетентности построения взаимоотношений с другими, обучению способности испытывать удовольствие.

В процессе терапии могут использоваться различные терапевтические техники. К наиболее широко применяемым и опирающимся на принципы доказательной медицины относятся: системно-травматический подход, терапия

в рамках модели привязанности – самоорганизации – компетентности (Attachment, Self-regulation and Competency model – ARC модель) и травма-фокусированная поведенческая терапия для родителей и ребенка. Приведенные техники могут использоваться как для индивидуальной, так и для групповой терапии. Все они предполагают последовательное осуществление 6 основных приведенных выше этапов интервенции.

У детей дошкольного и младшего школьного возраста определяющим для последующего развития является формирование детско-материнской привязанности. Поэтому терапевтические вмешательства при психической травме у детей ясельного, дошкольного и младшего школьного возраста специфически направлены на работу с диадой «ребенок- мать» (взрослый объект привязанности, непосредственно заботящийся о ребенке).

При лечении комплексной травмы у подростков акцент делается на формировании навыков общения, эмоционального регулирования, приобретении навыков, соответствующих нормальному развитию ребенка соответствующего возраста (усилении сильных сторон личности ребенка, формировании компетентности). Для этого используются специальные техники: обучения навыкам регуляции межличностных взаимоотношений и настроения (Skills Training in Affect and Interpersonal regulation), структурированная психотерапия устойчивости подростков к хроническому стрессу и восстановления адаптивного поведения (Structured Psychotherapy for Adolescent responding to Chronic Stress and Trauma Adaptive recovery), группы образования и развития (Group Education and Training). Общим для всех этих методик являются выделение симптомов, вызванных травмой, и их десенсилизация, приобретение конкретных навыков и использование группового процесса для дестигматизации пострадавших и повышения их социальной поддержки. ■

Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации»

Организация подростковой службы суицидологической превенции в Республике Казахстан



Скляр С.В.

Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК, г. Алматы

Суицидальное поведение рассматривается как один из индикаторов состояния психического здоровья населения. Статистические данные показывают значительное увеличение риска суицидального поведения от детского возраста к подростковому. Для координации усилий в области суицидологической превенции необходимо создание суицидологической службы в системе Министерства Здравоохранения Республики Казахстан во главе с Центром суицидологии.

В настоящее время распространённость суицидов принято считать одним из наиболее достоверных индикаторов состояния психического здоровья населения и уровня социального и экономического благополучия общества. По данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от самоубийств превосходит ежегодные мировые показатели смертей от убийств и гибели людей в военных конфликтах. Число же суицидальных попыток превосходит численность завершённых суицидов в 10-20 и более раз.

Суицидальное поведение является фактором, негативно влияющим на демографические показатели и социально-психологический климат в обществе, поэтому изучение причин и разработка эффективных программ профилактики самоубийств представляет собой одну из наи-

более важных проблем современности.

Завершённые суициды и суицидальные попытки редки до пубертатного возраста [1]. Частота суицидального поведения резко увеличивается, начинаясь в детстве, развиваясь в раннем и позднем подростковом возрасте и продолжаясь во взрослые годы, достигая предельного значения среди контингента в возрасте 19-23 лет [2]. Среди подростков и молодых людей в возрасте 15-24 лет, суицид является третьей причиной смерти, и по данной возрастной группе было подсчитано, что в среднем на один завершённый суицид приходится 100-200 суицидальных попыток [3]. Количество суицидов в реальности выше данных статистики, а статистика подросткового суицида имеет упущение данных в объёме 30% и более, в связи со сложившими-

ся особенностями практики заполнения свидетельств о смерти и особым отношением со стороны семей и друзей жертв суицида, которые могут предпринять действия по сокрытию суицида, как причины смерти в связи с опасениями социальной стигматизации, религиозных санкций, а также вопросов юридического и экономического характера, связанных с суицидом [4].

Предыдущая суицидальная попытка сама по себе является мощным предиктором будущего суицида, повышая риск последующих рецидивов в 10-60 раз [5-8]. Рецидивные суицидальные попытки более часто встречаются среди подростков и молодежи, чем у взрослых и по времени концентрируются ближе к первичному эпизоду [9]. Более 10% подростков совершали рецидивные суицидальные попытки в течение первого года после



первичного эпизода, а частота повторений увеличивается на 20% в течение 7 лет [10]. Риск рецидива достигает самого высокого уровня в течение первых 3-6 месяцев после предыдущей попытки и остается существенно повышенным в течение как минимум двух лет [11].

При разработке службы суицидологической превенции необходимо отметить, что согласно существующей нормативно-правовой базе на настоящее время (Приказ Министра Здравоохранения РК от 24 ноября 2009 года №774 «Об утверждении номенклатуры медицинских и фармацевтических специальностей», подпункты 16 – психиатрия, 47 – детская психиатрия) специальность суицидолог отсутствует. В перечисленных подпунктах имеются следующие специальности: наркология, психотерапия, сексопатология (только в подпункте 16), медицинская психология, судебно-психиатрическая экспертиза, судебно-наркологическая экспертиза. При этом кадровая обеспеченность остается на низком уровне. Всё это

обуславливает либо выделение отдельной специальности – суицидолог, либо углубленных курсов повышения квалификации по данной специальности для всех психиатрических специальностей. Отсутствие единой базы по суицидам, отчетности, которая собирала бы воедино суициды и попытки, осложняет анализ и контроль ситуации в данном вопросе. Необходима унификация как в сборе первичных данных, так и в систематизации полученных сведений. Наиболее актуальным в настоящее время нам представляется выделение отдельно взятого возрастного диапазона, доступного для контроля по вопросам суицидологической помощи, которым является подростковый и молодой возраст. Также в данном возрасте происходит быстрый рост суицидов, чем старше подросток или молодой человек.

Согласно вышеизложенному, при взаимодействии с международными экспертами ЮНИСЕФ в области суицидологии в 2012-2013 годах, проведен анализ зарубежных литературных

данных, эпидемиологических данных Республики Казахстан в возрастной группе 10-29 лет и выбор регионов для пилотного исследования по совершенствованию услуг, а также мер содействия и взаимодействия с суицидально-направленными лицами их семьями, а также семьями жертв суицида; разработан подход к оценке распространенности суицидальных попыток и суицида, с пилотным внедрением системы эпидемиологического наблюдения за суицидальным поведением; разработан инструмент по исследованию причин суицидального поведения среди детей и молодежи.

Таким образом, в перспективе считаем необходимым: создание единой структуры суицидологической службы в системе Министерства Здравоохранения Республики Казахстан во главе с Центром суицидологии на базе РНПЦ ППН и её подразделениями в региональных учреждениях службы психического здоровья Республики Казахстан. ■

Список литературы находится в редакции

Мониторинг психических и поведенческих расстройств пациентов Семипалатинского региона



Искакова Б.М.

Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК, г. Алматы

Обследованы 80 пациентов ГУЦПЗ г. Семей, находившиеся на стационарном лечении в мужских и женских острых отделениях в июне 2008 г. Из них мужчин 40 человек (50%), женщин 40 человек (50%).

Данные обследования 80 пациентов Семипалатинского региона с психическими и поведенческими расстройствами показали преобладание пациентов молодого и среднего возраста 18-49 лет (82,6%).

Анализ национального состава обследуемых выявил преобладание казахов 48 (60±10,7%) в сравнении с другими национальностями.

По региону проживания пациенты распределились неравномерно – преобладали городские жители 51 чел. (63,7±10,5%) над сельскими – 29 чел. (36,3±10,5%).

Большинство пациентов 58 чел. (72,5±9,8%) находились на лечении с диагнозом *шизофрения (F20)*, в меньшей степени были представлены *расстройства личности и поведения вследствие повреждения и дисфункции головного мозга (F07)* и *умственной отсталости (F70)* – по 7 чел. (8,8±6,2%).

Причём, наследственная отягощённость по шизофрении вы-

явлена лишь у 7 чел. (8,8±6,2%), имеющих наследственную отягощённость без дополнительных указаний было 28 чел. (35±10,5%). Неотягощённая наследственность была у половины пациентов – у 40 чел. (50±11%). Этот факт представляет интерес в том плане, что при преобладании среди пациентов эндогенных заболеваний, наследственный фактор не отмечался в половине случаев, что позволяет предположить наличие дополнительных психосоциальных факторов (кроме биологических) в возникновении или обострении заболевания.

Социально дезадаптированы были 55 чел. (68,8%) и имели группу инвалидности, причём 52 человека (65%) имели инвалидность по психическому заболеванию. Основная часть – 42 чел. (51,2±11%) имели 2-ю группу инвалидности.

Анализ проявлений социальной дезадаптации выявил преимущественно утрату прежних

интересов, безучастность, безынициативность и дезадаптацию в виде агрессивности и конфликтности.

Анализ сферы профессиональной деятельности показал, что большинство обследованных не имели профессий – 58 чел. (71,3±9,9%). Остальные имели профессиональную деятельность по сельскому хозяйству, в сфере образования и торговли, единичные случаи пришлось на профессии в сфере промышленности, бизнеса и здравоохранения. Интересен факт, что среди обследованных, лица из войсковой сферы, сферы науки и культуры не встречались.

При анализе социального положения пациентов выявлено, что нет лиц, занимающих руководящие должности и служащих. В основном пациенты оказались инвалидами по психическому заболеванию и не имеющими определенных занятий.

Уровень жизни пациентов был крайне низким у 6 пациентов

($7,5 \pm 5,8\%$), которые отметили бедственное материальное положение, т.е. голодание, ношение чрезвычайно старых и ветхих вещей. Низкий уровень жизни был отмечен у 25 чел. ($31,3 \pm 10,2\%$), которые указывали, что с трудом сводят «концы с концами», материальных средств хватает только на пропитание, другие расходы не доступны. Средний уровень жизни и достаток материальных средств на удовлетворительное питание отметили – 42 чел. ($52,5 \pm 10,9\%$). Достаточно высокий уровень жизни и наличие средств на разнообразное полноценное питание, приобретение хорошей одежды, отдых был у 2 пациентов (2,5%) (при доверительном интервале $1 < 8,8\%$) и высокий материальный достаток выявлен лишь у 5 пациентов (6,3%) (при доверительном интервале $2,6 < 14,2\%$).

Семейная дезадаптация была выявлена у большинства обследованных: имели семью лишь 14 чел. ($17,5 \pm 8,3\%$), незарегистрированный брак отмечали 5 человек (6,3%) (при доверительном интервале $2,6 < 14,2\%$), остальные были холосты или незамужними, разведены, вдовы.

Выводы

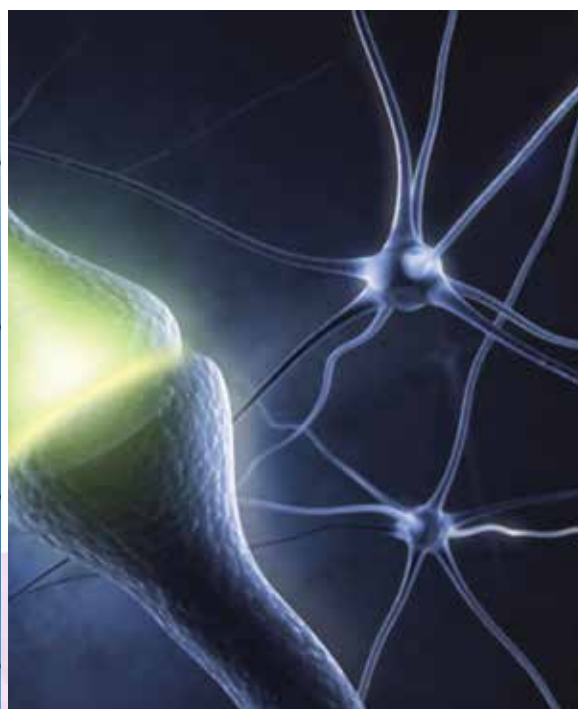
Таким образом, можно сделать вывод о том, что среди пациентов острых отделений ГУЦПЗ г. Семей преобладали лица молодого и зрелого возраста, казахи, городские жители, преимущественно с эндогенными психическими расстройствами. Отсутствие у большинства пациентов наследственной отягощённости позволяет предположить наличие психосоциальных факторов риска развития или обострения заболевания. Большинство пациентов были социально дезадаптированы, имели группу инвалидности по психическому заболеванию, что говорит о низкой эффективности или об отсутствии реабилитационных мероприятий, либо о низкой активности мер первичной и вторичной профилактики. Проявления социальной дезадаптации могут помочь в выборе содержания реабилитационных и профилактических мер.

Неблагополучный семейный и профессиональный статус, низкий уровень жизни пациентов позволяет предположить их неблагоприятную роль в ком-

плексе биопсихосоциальных причин возникновения психических расстройств и в ухудшении здоровья населения вообще. Последние факторы, несомненно, имеют связь с нестабильной ситуацией в экономике, здравоохранении, социально-политической сфере в целом.

Результаты проведенного анализа нуждаются в дополнении сведениями об удовлетворенности пациентов уровнем жизни, анализом обеспеченности населения реабилитационно-профилактическими и социальными мероприятиями, психиатрическими и психотерапевтическими кадрами. Также выявленные социально-клинические параметры пациентов Семипалатинского региона необходимо сравнить с другими регионами. Полученные данные в дальнейшем могут быть использованы для улучшения качества жизни и совершенствования психиатрической службы как в отдельных регионах, так и в республике в целом. ■

*Список литературы
находится в редакции*



Особенности употребления табака в подростковой среде в виде вещества «насвай»



Нуралиев Б.Ж., Кулунбаева А.А.
РГКП РНПЦ ППН г. Алматы, ГКППХВ «ЦМСР» г. Астана

Проблема третьего тысячелетия, с которой столкнулось мировое сообщество – это проблема кризиса общественного здоровья [1, 2]. Одно из основных проявлений кризиса – изменение «душевной» составляющей здоровья [3], снижение уровня индивидуального и социального психического здоровья [4]. Наиболее острые проблемы современности – насилие, самоубийства, депрессии, пограничные психические расстройства, нарушение психической адаптации являются прямым следствием и отражением снижения уровня психического здоровья населения [5–8], неудовлетворительным уровнем личности к самоорганизации и эффективной психической адаптации [9–11]. Низкая адаптационная способность, невротизация личности в современных условиях определяет ее как своеобразный «барометр нашего времени» [12], а рост депрессивных расстройств как «неинфекционную эпидемию XXI века» [13].

Другой важной проблемой, связанной с качеством индивидуального и социального психического здоровья, является проблема формирования и развития зависимости человека от психоактивных веществ – ПАВ (Валентик Ю.В., 2001), рост аддиктивных расстройств – табачной, алкогольной зависимости и наркомании (Бохан Н.А., Мандель А.И., 2000, Иванец Н.Н., 2001; Кошкина Е.А., 2001; Алтынбеков С.А., 2003), нарастание и углубление девиантного поведения у детей и подростков с последующим накоплением в популяции лиц с расстройствами личности и т.д. (Дмитриева Т.Б., 1999; Семке В.Я., 1999). Особую обеспокоенность вызывает увеличение наркологических заболеваний – табачной, алкогольной, наркотической зависимости у детей и подростков (Сирота Н.А. и др., 2001; Алтынбеков С.А., 2002, 2003; Каражанова А.С., 2003).

Отдельной проблемой, касающейся общественного здоровья и волнующей всю мировую общественность – является зависимость от табака и последствия от его употребления (WHO, 2008). В частности в Докладе Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ) о глобальной табачной эпидемии от 2008 года говорится о том, что от табака погибают 5,4 млн. человек в год, и что ситуация с эпидемией табака становится все хуже, особенно в развивающихся странах, где в ближайшие десятилетия будет наблюдаться 80% от всех смертей во всем мире, вызванных курением. Каждый день от табака погибает около 14 тыс. человек. Если не принять срочных мер, то к 2020 году от табака будет погибать 10 млн. человек в год, и 70% из них будут жителями развивающихся стран (WHO, 2008).

В XX веке от употребления табака погибло 100 млн. человек. Если сохранятся те тенденции, которые существуют сегодня, то в XXI веке от табака погибнет один миллиард человек (IARC, 2004). Сегодня в мире регулярно употребляют табак почти миллиард человек (35% населения развитых стран и 50% населения развивающихся стран), и 250 млн. женщин (22% женщин в развитых странах и 9% – в развивающихся странах) (Maskau J., Eriksen M., 2006). Если сохранятся сегодняшние тенденции, то 650 млн. человек, которые живут сейчас, умрут от заболеваний, вызванных употре-

блением табака (WHO, 2003).

Во всем мире люди выкуривают больше 15 млрд. сигарет в день (Maskau J., Eriksen M., 2006). Каждый день, 80–100 тыс. молодых людей в мире попадают в зависимость от табака. Если сохранятся сегодняшние тенденции, то 250 млн. детей, живущих сегодня, умрут от заболеваний, вызванных употреблением табака (The World Bank, 1999). Мировое сообщество признает табачную зависимость, как глобальную проблему мирового масштаба. Всемирная организация здравоохранения предложила меры по решению проблемы, связанной с употреблением табака и его последствиями. Более 150 стран обязались принять эти меры, подписав соглашение ВОЗ о контроле над табаком – Рамочную конвенцию о борьбе против табака (WHO, 2008).

Необходимо отметить, что среди наркозависимых, значительно больше, чем среди населения в целом, тех, кто имеет зависимость от табака. Так, например, среди лиц, имеющих опиоидную зависимость 77,1% имеют зависимость от табака, а среди зависимых от каннабиноидов 85,1% имеют табачную зависимость, в то время как среди име-

ющих зависимость от алкоголя только 8,8% имеют зависимость от табака [14]. Данные показатели говорят о том, что люди, имеющие никотиновую зависимость, в большей мере являются группой риска по наркотическому профилю, и позволяют сделать предположение, что у людей зависимых от табака значительно легче формируется наркотическая зависимость, чем у людей не подверженных табачной зависимости. В этом случае табачная зависимость является коморбидной патологией или сочетанной формой употребления ПАВ, что также является важной проблемой при наркозависимости (Бохан Н.А. и соавт., 2001, Бохан Н.А., 2002). Также некоторые авторы отмечают, что у подростков имеющих гедонистическую мотивацию аддиктивного поведения, быстро осуществляется переход от употребления табака к употреблению каннабиса и далее к «тяжелым» наркотикам, таким как героин (Грузман А.В., 1993, Мандель А.И., 2002). В этом отношении особую обеспокоенность вызывает тот факт, что 29,4% населения РК имеют зависимость от табака, а среди респондентов возрастной группы 12-55 лет каждому третьему (33,5%) присуща данная зависимость. Прослеживается четкая корреляция между наличием табачной зависимости и распространенностью наркотической зависимости. Почти каждый четвертый опрошенный (24,7%), испытывающий зависимость от табака, попадает в группу риска по вероятности вовлечения в орбиту наркотизма, что значительно больше, чем степень вовлеченности в данную группу населения в целом (11,5%). Из чего можно сделать вывод, что курящие респонденты менее устойчивы к наркотизму, чем опрошенные независимые от табака [14].

В южном регионе Казахстана за последние 10 лет отмечается тенденция к употреблению подростками табака сублингвальным путем – «насвая», который стал особенно популярным среди подростков 6-8 классов (13-15 лет). Насвай – это порошок зеленого цвета, в мелких и крупных гранулах, обладающий неприятным запахом и вкусом. Для его изготовления раньше применяли табакоподобное растение «нас». Сейчас основным компонентом являются простая махорка или табак. Добавляют в смесь также гашеную известь, золу различных растений, верблюжьего кизяка или куриного по-

мета, иногда масло. В настоящее время известны различные виды «насвая»: ташкентский, ферганский, андижанский и другие. Причинами высокой распространенности употребления насвая являются низкая цена, легкая доступность, приверженность его к культуральным обычаям («сохранением обычаев предков»).

Употребляют насвай следующим образом: его закладывают в рот (под губу или под язык), стараясь не допустить попадания порошка на губы. Признаками употребления насвая являются частые воспаления, язвы слизистых оболочек полости рта. При первых приемах насвая проглоченные слюна или крупинки зелья могут вызывать тошноту, рвоту и понос. Тем не менее, в молодежной субкультуре насвай является достаточно «модным» и удобным. На рынках южного региона Казахстана насвай продается наравне с табачными изделиями и семечками. За 10 тенге можно купить пакетик, которого хватает примерно на 20-30 приемов. Фабрично «насвай» не изготавливается. Его производство организуется в домашних лабораториях.

Однако «насвай»:

- во-первых, способен вызывать никотиновую зависимость;
- во-вторых, различные осложнения в виде раковых заболеваний ротовой полости и желудочно-кишечного тракта;
- в-третьих, общие психические нарушения, свойственные всем видам зависимости от химических веществ, а именно от стимулирующих наркотиков подобных амфетамину или эфедрину
- в-четвертых, хотя сам по себе чистый, если можно так выразиться, «насвай», пожалуй, нельзя безоговорочно назвать наркотиком, в его основе как уже говорили, известь, табак, помет, которые не являются наркотическими веществами. Однако эта «основа», в зависимости от потребностей наркорынка, легко начинается «наполнителями». Той же коноплей, амфетамини, опиатами.

Среди исследованных подростков, употребляющих насвай, нами были отмечены следующие типы мотивации аддикции: субмиссивная и гедонистическая мотивация, что особенно выделяет употребление насвая в группу

риска по формированию и развитию зависимости от ПАВ. Нами также были выявлены следующие формы употребления табака: только через вдыхание дыма сгораемого табака (курение сигарет, папирос), сочетанное употребление (курение сигарет и сублингвальный прием насвая), и изолированное употребление насвая сублингвально. Среди подростков, употребляющих насвай изолированно, нами были выявлены две основных группы. Одни из них недостаточно были осведомлены о составе насвая и не считали его табаком или психоактивным веществом (данная группа подростков отмечала, что «после насвая не хочется курить»). Другие отмечали, что после употребления насвая нет специфического запаха изо рта или от одежды. Данные подростки отмечали, что это удобно, так как родители не смогут уловить «запах дыма», и соответственно снижается риск уличения употребления насвая и соответственно – наказания.

Нами были отмечены случаи, что некоторые врачи-наркологи, представители правоохранительных органов, педагоги, родители и сами подростки были убеждены, что насвай не является психоактивным веществом и, следовательно, не может вызвать зависимость, и поэтому является «безобидным средством». Насвай не входит в список запрещенных к продаже товаров, значит, имеет право на жизнь и изъятию не подлежит. Нами не было обнаружено случаев обращения в СЭС для проверки качества данного продукта. Создается впечатление, что насвай не имеет «официального портрета». В то время, как мы уже отметили выше, насвай становится все более популярным в молодежной субкультуре. Так, например, многие молодые люди через Интернет делятся рецептами его изготовления и впечатлениями от применения. Данный факт особенно должен настораживать в отношении скорости распространения и увеличения превалентных рисков зависимости от табака среди детей и подростков.

Таким образом, данная проблема имеет необходимость дальнейшего изучения как с целью превенции данной зависимости, так и с целью разработки лечебно-реабилитационных мероприятий. ■

Список литературы
находится в редакции

Ученые установили общую генетическую природу пяти психических заболеваний

В первом в своем роде масштабном исследовании было установлено, что пять основных психических заболеваний – аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, биполярное аффективное расстройство, большое депрессивное расстройство и шизофрения – имеют общие генетические факторы риска, сообщает журнал *The Lancet*.

Международный «Консорциум психиатрической геномики» (Psychiatric Genomics Consortium) просканировал геномы 33332 пациентов и 27888 человек контрольной группы, представленной людьми европейского происхождения. В результате ученые идентифицировали четыре локуса, имеющие отношение ко всем названным психическим расстройствам. Они расположены на коротком плече 3-й хромосомы (3p21) и на длинном плече хромосомы 10 (10q24). Кроме того, были выявлены однонуклеотидные замены (SNPs) в двух генах, которые кодируют белки, входящие в состав каналов, регулирующих транспорт кальция в клетки головного мозга. (Это гены *CACNA1C* и *CACNB2*).

Оценка риска полигенных заболеваний подтвердила перекрестный эффект выявленных генетических вариантов, особенно в случае расстройств взрослых – биполярного и большого депрессивного расстройства, а также шизофрении. Биохимический анализ указал на то, что в развитии всех пяти психических заболеваний важную роль играет активность кальциевых каналов.



Как отмечает в комментарии к публикации руководитель исследования Джордан Смоллер (Jordan Smoller) из Массачусетской больницы общего профиля в Бостоне, «в понимании факторов генетического риска развития психических заболеваний достигнут значительный прогресс. Наши результаты предоставляют новые данные, которые позволяют психиатрам отойти от описания синдромов к классификации заболеваний на основании их природы».

По словам итальянского соавтора Смоллера Алессандро Сорретти (Alessandro Sorretti) из Университета Болоньи, «генетика может внести вклад в прогнозирование и предупреждение психических заболеваний, а вместе с выявлением молекулярных мишеней и способствовать созданию новых поколений психотропных лекарств».

Раскрыт механизм защиты мозга от инсульта

Ученые из Великобритании открыли механизм, при помощи которого нейроны головного мозга выживают при инсульте, сообщает BBC. Результаты работы исследователей, выполненной под руководством профессора Алестера Бушана (Alastair Buchan) из Оксфордского университета (Oxford University), опубликованы в журнале *Nature Medicine*.

Под инсультом понимают нарушение кровообращения головного мозга, которое приводит к повреждению или отмиранию нервных клеток из-за прекращения притока кислорода и глюкозы. Причиной инсульта может стать бляшка или тромб (ишемический инсульт) или разрыв сосуда (геморрагический инсульт).

Более 85 лет назад исследователи впервые заметили, что некоторые нейроны могут выжить после инсульта. Такие нервные клетки расположены в гиппокампе – области головного мозга, участвующей в механизмах формирования эмоций и перехода кратковременной памяти в долговременную.

В ходе лабораторных исследований Бушан и его коллеги доказали, что в случае кислородного голодания нейроны, расположенные в области гиппокампа под названием СА3, начинают вырабатывать белок гамартин (белок туберозного склероза 1). Производство гамартина, в свою очередь, запускает аутофагию – защитный механизм, при котором внутренние компоненты клетки доставляются в лизосомы, где расщепляются. Таким образом, клетка может получать аминокислоты для производства необходимых ей белков, а также экономить энергию и выживать в отсутствие кислорода.

Результаты лабораторных испытаний подтвердились и в ходе экспериментов на крысах. Чтобы удостовериться в полученных данных, ученые заблокировали выработку гамартина в нейронах СА3. В этом случае СА3-нейроны, лишенные питания, погибали так же, как и остальные клетки головного мозга крыс при инсульте.

Бушан и его коллеги надеются, что на основе открытого механизма смогут разработать лекарство, защищающее мозг от последствий инсульта.

www.medportal.ru