

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Вопросы первичной
профилактики инсульта
у взрослых и детей

Редкие типы первичной
головной боли

Когнитивная реабилитация
и фармакологическая
поддержка пациентов
с хронической
ишемией мозга

Резорбция грыжи
межпозвонкового диска.
Феномен транзиторного
увеличения размера

Оценка равновесия
и объективизация
головокружения у пациентов
с вестибулярной мигренью



№3 (179), 2023

Неврология
Психиатрия



Ноофен® 100

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от 11.08.2022 г. №N055083

Торговое наименование

Ноофен® 100

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 100 мг

Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Психоналептики. Психостимуляторы, применяемые при дефиците внимания и гиперактивности (ADHD-Attention deficit hyperactivity disorder) и ноотропные средства. Другие психостимулирующие и ноотропные средства. Фенибут.
Код АТХ N06BX22

Показания к применению

У детей

- астенические и тревожно-невротические состояния: беспокойство, страх, тревога; невроз навязчивых состояний, психопатия
- лечение заикания, энуреза, тиков
- профилактика стрессовых состояний, перед операциями или болезненными диагностическими исследованиями
- головокружения, связанные с дисфункцией вестибулярного аппарата различного генеза, для профилактики укачивания

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата
- беременность и период кормления
- дети в возрасте до 3 лет

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Ноофен® 100 можно комбинировать с психотропными препаратами, уменьшая дозы препарата Ноофен® 100 и сочетаемых с ним лекарственных средств.

Удлинняет и усиливает действие снотворных, наркотических, нейролептических и противопаркинсонических средств.

Специальные предупреждения

Следует соблюдать осторожность пациентам с язвой желудка и/или кишечного тракта. Для защиты слизистой от раздражающего действия препарата этим пациентам назначаются меньшие дозы препарата. При длительном применении необходимо контролировать показатели функции печени и картину периферической крови. Ароматизатор „Orange Duragome“, входящий в состав порошка, содержит сахарозу. Если врач предупреждал вас о наличии непереносимости каких-либо сахаров, перед применением данного лекарственного средства проконсультируйтесь с врачом.

Во время беременности или лактации

Применение противопоказано.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Пациентам, у которых наблюдаются сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, во время проявления этих побочных действий нельзя управлять транспортными средствами или обслуживать механизмы.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Детям от 3-х до 4-х лет назначают по 100 мг (1 пакетик) 2 раза в день, от 5-ти до 6-ти лет – по 100 мг 2-3 раза в день, от 7-ми до 10-ти лет – по 100 мг 3-4 раза в день, от 11-ти до 14-ти лет – по 200 мг (2 пакетика) 2-3 раза в день.

Детям старше 14-ти лет назначают дозы для взрослых лекарственного средства Ноофен® 250 мг таблеток, Ноофен® 250 мг капсулы или Ноофен® 500, порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Высшие разовые дозы для детей: до 6 лет – 100 мг, с 7 до 10 лет – 200 мг, с 11 до 14 лет – 300 мг. Курс лечения составляет 2-6 недель.

Особые группы пациентов

Пациентам с нарушениями функции печени высокие дозы препарата Ноофен® 100 могут вызвать гепатотоксичность. Пациентам данной группы назначаются меньшие эффективные дозы.

Данные о неблагоприятном воздействии препарата Ноофен® 100 на пациентов с нарушениями функции почек при приеме терапевтических доз отсутствуют.

Метод и путь введения

Содержимое пакетика растворяют в половине стакана теплой воды и принимают внутрь после еды.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случаи передозировки не известны. Препарат малотоксичен.

Симптомы: сонливость, тошнота, рвота, головокружение. При длительном применении высоких доз может развиваться эозинофилия, артериальная гипотензия, жировая дистрофия печени, нарушение функции почек.

Лечение: симптоматическое лечение. Специфический антидот не известен.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Если пропущен прием, примите препарат, как только вспомните об этом, но пропустите, если уже почти наступило время следующего приема. Никогда не принимайте двойные дозы.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не наблюдается привыкание и зависимость от лекарственного средства, нет «синдрома отмены».

Рекомендуется обратиться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

- аллергические реакции (сыпь, зуд)

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- реакции гиперчувствительности (включая крапивницу, зуд, эритему, сыпь, ангионевротический отек, отек лица, отек языка)
- сонливость, усиление раздражительности, возбуждение, тревожность (в начале лечения)
- тошнота (в начале лечения)
- головная боль, головокружение (при приеме в дозах более 2 г в день, при снижении дозы выраженность побочных действий уменьшается)

- гепатотоксичность (при длительном применении высоких доз)

Имеются данные о том, что у детей при применении лекарственного средства не в соответствии с данной инструкцией по применению могут наблюдаться эмоциональная неустойчивость и нарушения сна.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один пакетик содержит активное вещество – фенибут, 100 мг. **вспомогательные вещества:** маннитол, тауматин, ароматизатор «Orange Duragome» (содержит сахарозу).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Порошок белого или почти белого цвета с желтоватым оттенком. Допускаются включения желтого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 1.0 г препарата помещают в пакетики из ламината.

По 15 пакетиков вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Олайнфарм»
ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия
Тел.: +371 67013705, факс: +371 67013777
e-mail: olainfarm@olainfarm.com

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Олайнфарм»
ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия
Тел.: +371 67013705, факс: +371 67013777
e-mail: olainfarm@olainfarm.com

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

Представительство АО «Олайнфарм»
050009 г. Алматы, пр. Абая 151/115, офис 807
Телефон / Факс +7 727 333 46 52
E-mail olainfarm.instr@mail.ru

Уважаемые читатели!

Нынешние реалии, сопровождающиеся кризисом в экономике, невероятной нагрузкой и различными стрессами, имеют весьма серьезные негативные последствия для каждого человека. В первую очередь страдает нервная система, от чего, как известно, проявляются все болезни.

В очередном номере журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященном неврологии и психиатрии, вашему вниманию представлены Вопросы первичной профилактики инсульта у взрослых и детей.

Инсульт остается глобальной проблемой, угрожающей жизни и здоровью населению всего мира: ежегодно его переносят 15 млн человек, 5,6 млн из них умирают. Распространенность инсульта по всему миру ежегодно растет, причем как в экономически развитых, так и развивающихся странах. В странах СНГ, включая Республику Казахстан, проблема инсультов также сохраняет свою актуальность и является одной из важных медико-социальных проблем, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации. Распространенность инсульта в Республике Казахстан занимает третье место, незначительно уступая инфаркту миокарда и злокачественным новообразованиям.

В статье отражены современные представления о профилактике инсульта. Проанализированы общепризнанные стратегии профилактики инсульта и предложены новые подходы к профилактике нарушений мозгового кровообращения.

Актуальная тема посвящена Когнитивной реабилитации и фармакологической поддержке пациентов с хронической ишемией мозга и Редким типам первичной головной боли.

Практикующему врачу будет интересна статья «Сон как биологический ритм: клинические аспекты». Данный обзор освещает специфику работы биологических часов человека и их связь с бессонницей и жалобами на плохой сон. Рассмотрен феномен хронотипа человека как совокупности индивидуальных предпочтений в ритме сон – бодрствование.

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

В предложенных вашему вниманию статьях каждый врач найдет для себя ту информацию, которая, несомненно, станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

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

С уважением, Дуйсева Гульмира



Учредитель:

ООО «Masters Trade»

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

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:

к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Мукатова И.Ю. (Астана)
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:

к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Владимирская Валентина,
Петрова Оксана

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Судаков Николай, Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
50016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
тел: +7 (727) 327-72-45
e-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Вопросы первичной профилактики инсульта у взрослых и детей.
Т.Л. Визило, Т.В. Попонникова, И.Ф. Федосеева 6

Эффективность и безопасность мелоксикама в клинической практике:
мифы и реальность. Э.В. Супрун 12

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Редкие типы первичной головной боли. А.Н. Бараненко, И. П. Криничная 21

Когнитивная реабилитация и фармакологическая поддержка пациентов
с хронической ишемией мозга 26

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Бессонница: факторы риска, половозрастные особенности и подходы
к терапии. Н.В. Пизова, А.В. Пизов, И.Н. Соловьев 34

Эффективность метилкобаламина в метаболической терапии диабетической
полинейропатии. Р.Б. Азизова, Д.Г. Охунова 41

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Сон как биологический ритм: клинические аспекты. А.Н. Пучкова, М.Г. Полуэктов 46

Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности
применения препарата ноофен в лечении детей с тиками.
Л.С. Чутко, К.А. Айтбеков, С.Ю. Сурушкина, Е.А. Яковнеко, Т.И. Анисимова 52

ОБЗОРЫ

Гликированный мозг: влияние новых концепций на терапию герокогнитивных
расстройств (обзор). Л.Б. Куанова, Г.М. Жуламанова, А.Е. Туймебаева 58

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Резорбция грыжи межпозвонкового диска. Феномен транзиторного
увеличения размера. А.М. Ткачев, А.В. Епифанов, Е.С. Акарачкова, А.В. Смирнова,
А.В. Илюшин, И.Е. Гордеева 66

Фармакокинетическое исследование биоэквивалентности ородиспергируемых таблеток.
И.Г. Гордеев, Е.В. Оленева, А.А. Глобенко, А.В. Капашин, С.Н. Мосолов 70

Оценка равновесия и объективизация головокружения у пациентов
с вестибулярной мигренью. Е.М. Илларионова, Н.П. Грибова 78

НОВОСТИ 82



XVI Международный конгресс
ЧЕЛОВЕК
И
ЛЕКАРСТВО -
КАЗАХСТАН

07.04.23 | КОСТАНАЙ
 14.04.23 | ШЫМКЕНТ
 26.04.23 | СЕМЕЙ
 28.04.23 | УСТЬ-КАМЕНОГОРСК
 03.05.23 | ПАВЛОДАР
 05.05.23 | КАРАГАНДА
 19.05.23 | АКТОБЕ
6-7.09.23 | АЛМАТЫ
 (онлайн/офлайн)



DOI: 10.26295/OS.2019.15.45.006

Вопросы первичной профилактики инсульта у взрослых и детей

Т.Л. Визило – д.м.н., профессор,
Т.В. Попонникова – д.м.н., профессор, И.Ф. Федосеева – к.м.н.
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово

В статье отражены современные представления о профилактике инсульта. Проанализированы общепризнанные стратегии профилактики инсульта и предложены новые подходы к профилактике нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атеротромбоз, инсульт, кардиоэмболия, профилактика инсульта, психоневрология.

T.L. Vizilo, T.V. Poponnikova, I.F. Fedoseeva

Prevention of primary stroke in adults and children

Modern views of stroke prevention are discussed. Universally recognized strategies of stroke prevention are analyzed and new approaches to preventive treatment of cerebral circulation disorders are proposed.

Keywords: arterial hypertension, stroke, cardioembolism, atrial fibrillation, neuropsychiatry.

Одной из важнейших медико-социальных проблем в мире остается инсульт, несмотря на серьезные успехи науки и практики в борьбе с этим инвалидизирующим и нередко смертельным заболеванием. Ежегодно происходит около 680 тысяч инсультов, 58% из них – до 70 лет, повышение на 44% по сравнению с 1990 г. От инсульта в России погибает ежегодно 346 тысяч человек (327 тысяч в 1990 г.); 6,1 миллиона потерянных лет полноценной жизни на каждые 100 тысяч человек в год. Рост продолжается, причем не только в нашей стране. За последние годы бремя инсульта выросло в несколько раз [1]. Высокая распространенность и смертность, тяжелая инвалидизация и трудность восстановления утраченных функций ставят проблему профилактики инсульта на государственный уровень. Концепция профилактики базируется на представлениях о факторах риска – клинических, биохимических, поведенческих и других характеристиках, свойственных человеку либо популяции, наличие которых повышает вероятность развития инсульта. Выделяют первичную и вторичную профилактику инсульта. Первичная профилактика направлена на предупреждение развития первого

инсульта, вторичная профилактика – на предупреждение развития повторного инсульта. Тактика первичной профилактики направлена на коррекцию факторов риска, а тактика вторичной профилактики основывается на патогенетическом варианте развития инсульта. В первичной профилактике выделяют два основных направления: популяционную стратегию и стратегию высокого риска. Популяционная стратегия направлена на коррекцию факторов риска среди населения в целом путем изменения образа жизни и условий окружающей среды: пропаганду здорового питания, увеличения физической активности, отказа от курения, злоупотребления алкоголем и т.д. Стратегия высокого риска предполагает выявление лиц с повышенным риском и активное их лечение [2, 3]. Широкомасштабная реализация профилактических мероприятий, направленных на все население, может привести к реальному снижению потерь от инсульта. Несомненно, в проведении первичных профилактических мероприятий огромная роль принадлежит прежде всего врачам первичного звена. Модификация образа жизни является краеугольным камнем первичной профилактики инсульта.

Курение

Курение является основной предотвратимой причиной болезней, инвалидности и смерти в Соединенных Штатах. Курение и бездымный табак (например, жевательный табак) повышают риск смертности от всех причин и церебральных и кардиальных причин смерти. Уменьшение количества сигарет в день не исключает риск инсульта. Не только активное, но и пассивное курение повышает риск инсульта. Электронные системы доставки никотина, известные как электронные сигареты и вейпинг, представляют собой новый класс табачных изделий, которые выделяют аэрозоль, содержащий мелкие и ультрадисперсные частицы, никотин и токсичные газы, и также повышают риск сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. Курение является независимым фактором риска развития ишемического инсульта, но риск инсульта уменьшается через 5 лет после прекращения курения, независимо от количества выкуриваемых сигарет, возраста на момент прекращения курения или наличия других факторов риска развития инсульта [4]. Рекомендуется воздержание от курения для некурящих и отказ от курения для курильщиков для снижения риска инсульта (класс IIa, уровень до-

казательности В). Врач первичного звена во время каждого посещения может настоятельно рекомендовать пациенту бросить курить. Физическая активность является ключом к улучшению здоровья нации. Многочисленные исследования свидетельствуют, что аэробная физическая активность снижает риск инсульта на 25–30%. Здоровые взрослые должны выполнять аэробные физические упражнения от умеренной до высокой интенсивности по крайней мере 40 минут в день, от 3 до 4 раз в неделю (класс I, уровень доказательности В) [5]. Дети дошкольного возраста должны быть физически активными в течение дня, а воспитатели детей – поощрять активные игры. Детям и подросткам полезно заниматься умеренными или интенсивными физическими упражнениями ежедневно 1 час или более. Пожилым людям рекомендуется уделять внимание физической активности, включающей упражнения для укрепления мышц, тренировки координации движений [6].

Рациональное питание ограничивает сахар, низкокалорийные подсластители, продукты с избыточно высоким или экстремально низким содержанием углеводов, очищенные зерна, трансжиры, насыщенные жиры, натрий, красное мясо и переработанное красное мясо (такое как бекон, салями, ветчина, хот-доги и колбаса). Рационы питания, в которых основное внимание уделяется низкому потреблению углеводов и высокому потреблению животных жиров и белков, а также высоким уровням углеводного питания, связаны с повышенной сердечной и несердечной смертностью [7]. Целесообразно употреблять здоровую растительную диету с высоким содержанием овощей, фруктов, орехов, цельного зерна, нежирного растительного или животного белка (предпочтительно рыбы) и растительных волокон. Средиземноморская диета, дополненная орехами (грецкими орехами, фундуком и миндалем) или оливковым маслом экстра-класса, может рассматриваться в снижении риска развития инсульта (класс IIa; уровень доказательности В) [8].

Уменьшение потребления натрия и повышение потребления калия рекомендуется для снижения артериального давления (АД) (класс I, уровень доказательности А). Исследования показали, что замена обычной соли на Smart Salt (минеральную соль, содержащую 50% хлорида натрия и богатую хлоридом калия (25%), хлоридом магния, аммония, хлоридом калия, их гидратами) приводит к существенному снижению систолического артериального давления в течение 8 недель (-7,5 мм рт.ст.; $p=0,016$) и к значительному снижению суточного потребления натрия [9]. Информирование общественности и борьба с потреблением натрия могут стать экономически эффективной стратегией снижения бремени гипертонии и атеросклероза.

Избыточный вес и ожирение

Взрослые с ожирением (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 30 кг/м²) или избыточным весом (ИМТ 25–29,9 кг/м²) имеют высокий риск развития инсульта, инфаркта, сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий по сравнению с людьми с нормальной массой тела. Риск ишемического инсульта увеличен на 22% для людей с избыточным весом и на 64% для людей с ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом [10]. При повышении индекса массы тела более 25 кг/м² смертность от инсульта увеличивается на 40% на каждые 5 кг/м² увеличения ИМТ [11]. Взрослым, страдающим ожирением и избыточным весом, рекомендуется участвовать в комплексных программах образа жизни в течение 6 месяцев, которые помогают участникам придерживаться низкокалорийной диеты (снижение на 500 ккал или 800–1500 ккал/день) и высокого уровня физической активности (200–300 минут в неделю). Клинически значимая потеря веса ($\geq 5\%$ исходного веса) связана с улучшением артериального давления, нормализацией уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и глюкозы у лиц с ожирением или избыточным весом и задерживает развитие сахарного диабета (СД) 2 типа. Лицам с избыточным весом и ожи-

рением рекомендуется снижение веса для уменьшения риска инсульта (класс I, уровень доказательности В).

Артериальная гипертензия является основным фактором риска ишемического и геморрагического инсульта и вызывает больше смертей, чем любой другой модифицируемый фактор риска. Мета-анализ 61 проспективного исследования выявил логарифмическую связь между уровнями систолического АД <115 и >180 мм рт.ст. и уровнями диастолического АД <75 – 105 мм рт.ст. и риском развития инфарктов и инсультов. Во всем диапазоне АД, включая нормотензивные значения, более высокое АД связано с большим риском развития инсульта. Недавние рекомендации подтвердили важность строгого контроля АД и исключили термин «предгипертония», снизив нормальные уровни АД до $<120/80$ мм рт.ст. [12]. АД в диапазоне от 130/80 до 140/90 мм рт.ст. в настоящее время считается гипертонией 1-й стадии. Для первичной профилактики инсульта необходим регулярный контроль АД, медикаментозная терапия, а также изменение образа жизни (класс I, уровень доказательности А). Ежегодный скрининг АД и модификация образа жизни рекомендуются для пациентов с уровнем АД 120–139 мм рт.ст. и диастолическим АД от 80–89 мм рт.ст. (класс I; уровень доказательности А). Целевой уровень АД у пациентов с АГ составляет менее 140/90 мм рт.ст. (класс I, уровень доказательности А). Успешное снижение АД является более важным в снижении риска инсульта, чем выбор конкретного препарата, лечение должно быть индивидуализированным (класс I, уровень доказательности А).

Сахарный диабет

СД – важнейший фактор риска инсульта: 10-летняя продолжительность СД утраивает риск инсульта, в то время как каждый пятый пациент с СД умирает от инсульта. Модификации образа жизни и фармакотерапия направлены на достижение гликемического контроля с целевым гликированным гемоглобином

(HbA_{1c}) <6,5% для большинства пациентов, в то время как достижение липидных показателей и уровней АД важно для снижения риска инсультов и инфарктов у пациентов с диабетом или предиабетом [13]. Пациенты с СД 2 типа должны консультироваться диетологом для выбора рационального питания (среди вариантов – диеты средиземноморская, вегетарианская/веганская и DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension/Диетологический подход к лечению гипертонии)), которые позволяют снизить вес и улучшить контроль гликемии. По меньшей мере 150 минут в неделю физической активности при СД 2 типа снижают уровень HbA_{1c} на 0,7% с дополнительным аналогичным снижением при потере веса. Пациентам с СД 1 или 2 типа рекомендован целевой уровень АД 140/90 мм рт.ст. (класс I, уровень доказательности A). Для первичной профилактики инсульта взрослым, страдающим СД, особенно пациентам с дополнительными факторами риска, необходимо назначение статинов (класс I, уровень доказанности A). Польза Аспирина (ацетилсалициловой кислоты) для первичной профилактики инсульта у пациентов с СД, но низким 10-летним риском сердечно-сосудистых заболеваний неясна (класс IIb; уровень доказательности B). В настоящее время нет единого мнения о целесообразности применения Аспирина и в связи с обнаружением аспиринорезистентности. Добавление фибратов к статинам у пациентов с СД не снижает риск инсульта (класс II, уровень доказательности B) [16].

Нарушения ритма сердца

Частыми причинами кардиоэмболического инсульта являются: мерцательная аритмия (связанная с поражениями миокарда при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца), острый инфаркт миокарда, ревматическое поражение клапанного аппарата сердца, кардиомиопатия и другие состояния (инфекционный эндокардит, ревматический стеноз митрального клапана с мерцательной аритмией, крупноочаговым инфарктом передней

стенки миокарда левого желудочка). Назначение больным с нарушениями ритма сердца антикоагулянтов непрямого действия существенно уменьшает риск развития кардиоэмболического инсульта. Пациентам с высоким риском церебральной эмболии целесообразнее назначение антикоагулянтов, а пациентам с менее выраженным риском – антиагрегантов. Для пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий с высоким риском развития инсульта (оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2) и низким риском геморрагических осложнений рекомендован варфарин с достижением целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0 (класс I, уровень доказательности A). Пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий (оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2) и низким риском геморрагических осложнений рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов (класс I): варфарина (МНО 2,0–3,0) (уровень доказательности A), дабигатрана (уровень доказательности B), апиксабана (уровень доказательности B) и ривароксабана (уровень доказательности B). Выбор антикоагулянта должен быть индивидуализирован с учетом факторов риска (стоимость, переносимость, предпочтения пациента, лекарственное взаимодействие, а также другие клинические характеристики, включая показатель МНО в терапевтическом диапазоне для пациентов, принимающих варфарин). Пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий (оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc – 0) рекомендуется не назначать антитромботическую терапию (класс IIa; уровень доказательности B). Для пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc – 1) и низким риском геморрагических осложнений антикоагулянты не рекомендованы или может рассматриваться Аспирин (класс IIb; уровень доказательности C) [39].

Антиагрегантная терапия

Атеросклеротическое поражение сонных и позвоночных артерий значительно повышает риск ишемического инсульта. Рекомендуется

использование ацетилсалициловой кислоты у лиц с 10-летним риском возникновения острых сердечно-сосудистых событий выше 10%, при этом профилактическая польза должна превышать осложнения проводимого антиагрегантного лечения (уровень доказательности A). Низкие дозы Аспирина не следует назначать для первичной профилактики взрослым людям любого возраста с повышенным риском кровотечения, а также пациентам старше 70 лет. Ацетилсалициловая кислота может быть показана для предотвращения первого инсульта у женщин, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, при этом польза должна перевешивать риски развития осложнений (уровень доказательности B) [39].

Гиполипидемическая терапия

Высокие уровни холестерина увеличивают риск ишемического инсульта, тогда как низкие уровни могут увеличивать риск геморрагического инсульта, что частично объясняет парадокс, что нет никакой связи между общим холестерином и смертностью от инсульта [17]. Лечение статинами снижает риск инсульта у пациентов с высоким риском развития атеросклероза на 21%; это снижение риска было связано с каждым снижением ЛПНП на 1 ммоль/л (39 мг/дл). Высокоинтенсивное лечение статинами уменьшает несмертельные сердечно-сосудистые события и приводит к снижению частоты инсультов даже у здоровых людей с ЛПНП <130 мг/дл и высокочувствительным уровнем С-реактивного белка >2 мг/л [18]. Несмотря на первоначальные опасения, возникающие в связи с отрицательной связью уровней холестерина и геморрагического инсульта, лечение статинами более не считается повышением частоты возникновения геморрагических цереброваскулярных нежелательных явлений [19]. Статины, нормализация диеты и образа жизни рекомендуются для первичной профилактики ишемического инсульта пациентам с ишемической болезнью сердца или определенным группам высокого риска, в частности пациентам с СД (уровень доказательно-

сти А). Эффективность никотиновой кислоты, фибратов, секвестрантов желчных кислот, ниацина, эзетимиба в профилактике ишемического инсульта у пациентов не установлена (уровень доказательности С). Для пациентов в возрасте более 75 лет необходима оценка состояния риска и обсуждение риска между врачом и пациентом, для принятия решения о продолжении или начале терапии статинами.

Бессимптомный стеноз сонных артерий

С возрастом частота стенозов возрастает, но развитие грубого стеноза или даже окклюзии сонной артерии не обязательно ведет к нарушениям церебральной гемодинамики и ишемии мозга. Определяющим в этих условиях является состояние коллатерального кровоснабжения мозга, основной источник которого – виллизиев круг, обеспечивающий поступление крови в бассейн пораженной сонной артерии как из вертебрально-базиллярной системы, так и из противоположного полушария мозга. Значимость патологии сонной артерии для конкретного больного определяется индивидуальными особенностями строения сосудистой системы мозга, а также выраженностью и распространенностью ее поражения. Неосложненные атеросклеротические бляшки плотные, однородные по структуре, покрыты капсулой, обычно медленно увеличиваются в объеме. Осложненные бляшки – чаще гетерогенные с тонкой капсулой, неровными контурами, могут значительно увеличиться в объеме из-за кровоизлияния в бляшку или образования на их поверхности тромба. Они также могут стать источником церебральной эмболии, даже если по степени стеноза являются гемодинамически незначимыми. Пациенты с бессимптомным стенозом сонных артерий должны получать Аспирин и статины (класс I, уровень доказательности С). Профилактическая каротидная эндартер-эктомия может осуществляться в центрах, имеющих менее 3% осложнений и летальности, у тщательно отобранных па-

циентов с асимптомным стенозом сонной артерии (более 60% по ангиографии, более 70% по дуплексному сканированию) (уровень доказательности А). Профилактическая каротидная ангиопластика со стентированием может быть использована у тщательно отобранных пациентов с асимптомным стенозом сонной артерии (более 60% по ангиографии, более 70% по дуплексному сканированию или более 80% по компьютерной томографической ангиографии или магнитно-резонансной ангиографии, если стеноз при дуплексном сканировании был 50–69%) (уровень доказательности В) [39].

Воспаление

Воспаление при атеросклерозе является новой терапевтической мишенью, будучи ключевым процессом в патогенезе атеросклероза, приводящим к дестабилизации атеросклеротических бляшек и тромбоэмболическим осложнениям. Большое количество экспериментальных данных указывает на то, что воспалительные клетки участвуют во всех стадиях развития атеросклероза. Продолжают накапливаться данные, свидетельствующие о важной роли воспаления и генетических факторов в процессе атеросклероза и особенно при инсульте. Согласно существующей парадигме, атеросклероз – это не болезнь накопления мягкого холестерина, как считалось ранее, а динамическое хроническое воспалительное состояние, обусловленное реакцией на повреждение эндотелия [20]. Традиционные факторы риска, такие как окисленные ЛПНП и курение, способствуют этой травме. Инфекции и воспалительные заболевания также способствуют повреждению эндотелия и атеросклерозу. Воспаление стенки мозговой артерии в ответ на прямое заражение вирусом ветряной оспы уже давно признано причиной ишемического инсульта. Другие вирусы (цитомегаловирус, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус Эпштейна-Барр), грибковые (*Aspergillus*, *Histoplasma*) и бактериальные (сифилис, *Mycobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenzae*) также могут вызывать церебральный васкулит и

инсульт [21, 22]. Эта «гипотеза воспаления» легла в основу нескольких клинических испытаний с использованием различных препаратов у пациентов с ишемической болезнью, и колхицин показал многообещающий терапевтический потенциал до настоящего времени [23, 24].

Оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Риск ишемического инсульта у пациентов, использующих комбинированные оральные контрацептивы, повышается при наличии дополнительных факторов риска инсульта (курение, гипертония и мигрень с аурой) [25]. Механизмы повышения риска развития инсульта на фоне ЗГТ продолжают изучаться. Преимущества ЗГТ после менопаузы связаны с профилактикой остеопороза и переломов костей, а также уменьшением симптомов менопаузы и постменопаузы. Риски ЗГТ включают злокачественные новообразования (рак молочной железы) и сердечно-сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда, венозная тромбоэмболия). Известно, что до наступления менопаузы у женщин частота инсульта ниже, чем у мужчин того же возраста, но после наступления менопаузы частота инсульта у женщин резко возрастает и превышает показатели мужчин соответствующего возраста. При этом было отмечено, что заместительная терапия эстрогенами увеличивает частоту сердечных событий и инсульта. Рецепторы эстрогена могут стать менее чувствительными к эстрогену через период времени, в течение которого было снижено воздействие эстрогена. Предполагается, что эта уменьшенная реакция является объяснением того факта, что риск инсульта ассоциирован с количеством лет между менопаузой и началом ЗГТ. Начало ЗГТ более чем через 5 лет после менопаузы увеличивало риск ишемического и геморрагического инсульта [26]. Риск ишемического инсульта повышался при пероральной ЗГТ, но не при трансдермальном использовании препарата. Риск инсульта уменьшался при применении

эстрогена интравагинально. Хотя неврологи не иницируют и не принимают решения о назначении ЗГТ, оценка риска инсульта играет роль в процессе принятия решений гинекологами. Североамериканское общество менопаузы (NAMS) рекомендует начинать лечение с низкодозовой терапии эстрогенами в течение 10 лет после наступления менопаузы для женщин с низким риском инсульта и с высоким риском потери костной массы или переломов костей, чтобы поддержать более низкий риск инсульта [27].

Нарушения сна

Обструктивное апноэ сна (ОАС) – установленный независимый фактор риска развития инсульта, является широко распространенным заболеванием, которое, по оценкам, удваивает риск развития инсульта. Механизмы, лежащие в основе повышенного риска инсульта у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, достаточно хорошо изучены. Рецидивирующая гипоксия при ОАС сопровождается изменениями внутригрудного давления, симпатической активацией и колебаниями артериального давления, которые через окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и воспаление предрасполагают к лекарственно-устойчивой артериальной гипертензии, атеросклерозу, сердечной аритмии, гиперкоагуляции, сердечной недостаточности и парадоксальной эмболии. CPAP-терапия (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP) смягчает эти последствия. Мета-анализ проспективных клинических и популяционных исследований показал, что синдром обструктивного апноэ сна является независимым предиктором инсульта (OR 2,24; CI 1,57–3,19). Интересно отметить, что частота инсультов наиболее сильно увеличилась у молодых женщин ≤ 35 лет (ЧСС 4,90 [ДИ 1,93–12,40]) [28]. Связь между инсультом и нарушениями сна без апноэ (расстройством поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, синдромом беспокойных ног, периодическими движениями конечностей во сне, ненормальной

продолжительностью сна, бессонницей и сменной работой) заслуживает дальнейшего внимания и может предоставить новые цели для профилактики инсульта. Риск инсульта может зависеть от наличия клинических жалоб на сон. Избыточно длительный сон (более 8–9 часов сна за ночь) является независимым предиктором инсульта с учетом возраста, пола, сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний (ЧСС 1,45; ДИ 1,30–1,62) [29]. Короткий сон (менее 5–6 часов сна за ночь) является независимым предиктором инсульта после поправки на возраст, пол, факторы сосудистого риска и сопутствующие заболевания, хотя с более низкой ЧСС, чем длительный сон (1,15; ДИ 1,07–1,24). Возможные причины повышенного риска инсульта могут включать хронический стресс [30].

Вопросы первичной профилактики инсульта у детей

По современным данным литературы и клинической практики инсульт в детском и подростковом возрасте не является редкой патологией. Ежегодная заболеваемость инсультом у детей в возрасте старше 1 месяца значительно меньше показателей заболеваемости инсультом у взрослых и составляет 6–13 на 100 000, в то время как среди взрослого населения – 175–200 на 100 000 [31, 32]. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) входят в число десяти ведущих причин летальных исходов среди пациентов в возрасте от 5 до 24 лет [33]. В отличие от взрослых пациентов, у которых значительно преобладают ишемические инсульты (ИИ) (85% от всех ОНМК), у детей частота развития ИИ и геморрагического инсульта (ГИ) приблизительно равна. Соотношение случаев ИИ и ГИ варьирует в группах детей от 0,33 до 2,0 (в среднем 0,86); распространенность ГИ у детей примерно в 1,2 раза выше, чем ИИ [31]. По данным других авторов, частота развития ИИ у детей составляет 1,2 на 1 000 000, частота развития ГИ у детей – 1,1 на 100 000 [34]. Детский инсульт – инвалидизирующая пато-

логия, у 60–90% детей, перенесших инсульт, в дальнейшем отмечается стойкий или пожизненный неврологический дефицит в виде парезов или параличей, когнитивные и поведенческие расстройства, у 1/3 больных развивается симптоматическая эпилепсия [35, 36].

Проблема детского инсульта является актуальной в неврологии и нейрорепедиатрии, так как ОНМК представляют важную причину смертности и хронической заболеваемости среди детского населения. Однако диагностика инсульта у детей часто запаздывает из-за стертых и неспецифических симптомов, многофакторной этиологии, необходимости проведения дифференциального диагноза с широким кругом других заболеваний. Известно свыше 100 факторов риска детского инсульта, что существенно отличает его этиологию от причин инсульта во взрослой популяции. В отличие от взрослого, у ребенка продолжается дальнейшее развитие и морфофункциональное созревание, однако неврологические нарушения, развившиеся после перенесенного инсульта, существенно затрудняют, замедляют, а порой и препятствуют психомоторному и речевому развитию ребенка. Многие пациенты имеют сопутствующие заболевания, которые увеличивают риск повторного инсульта. В отличие от взрослых, у которых доминирующими факторами развития инсульта являются атеросклероз и артериальная гипертензия, причины инсультов у детей очень разнообразны. Основными этиологическими факторами являются аномалии сосудов головного мозга (40–90% случаев) (артериальная аневризма, артериовенозная мальформация, кавернозная мальформация, энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге-Вебера); а также болезни системы крови (геморрагическая болезнь новорожденных, дефицит витамина К, ассоциированный с атрезией желчных протоков, гемофилия, гемобластозы, тромбоцитопатические или тромбоцитопенические состояния различного генеза, в том числе осложнения медикаментозной терапии,

возникающие на фоне применения антикоагулянтов, химиотерапии, препаратов вальпроевой кислоты). Болезни сердца являются основным патологическим фактором для развития почти 20% всех ишемических инсультов детского возраста: врожденные пороки, рабдомиома сердца, протезированные клапаны сердца, ревматизм, бактериальный эндокардит, кардиомиопатия, миокардит, нарушения ритма сердца [34]. Распространенной причиной инсультов у детей являются васкулопатии (синдром Элерса-Данло, болезнь моямая, болезнь Фабри, спонтанная артериальная диссекция) и васкулиты (инфекционные и неинфекционные). Фактором развития инсульта у детей может являться мигрень, развивается мигренозный инфаркт. Большое значение в развитии инсультов имеют врожденные нарушения метаболизма: митохондриальная энцефаломиопатия (MELAS-синдром), гомоцистинурия, органические аминокислотурии, а также генетически обусловленные протромботические состояния (мутация фактора V Лейдена, мутация гена протромбина). Хромосомная патология, в частности трисомия по 21-й хромосоме, также является фактором развития инсульта у детей [38]. Известно, что дети, переболевшие ветряной оспой, в 3 раза чаще переносят инсульт, чем в среднем в популяции [38]. Частыми факторами развития детских инсультов являются инфекционные заболевания и легкая травма головы, что нередко приводит к ошибочной диагностике энцефалита или черепно-мозговой травмы. Возможно также сочетание нескольких этиологических факторов. Большое разнообразие патологических состояний, приводящих к инсультам в детском возрасте, существенно затрудняет их верификацию. Этиология 5–30% случаев ИИ и 9–23% ГИ у детей остается неустановленной [39]. Низкий уровень распознавания этиологии детского церебрального инсульта препятствует проведению целенаправленной вторичной профилак-

тики и повышает риск развития повторных инсультов у детей. У детей с ОНМК преобладает вторичная профилактика инсультов. По нашему мнению, недостаточно внимания уделяется первичной профилактике ОНМК в детском возрасте в том случае, если у ребенка диагностированы заболевания, потенциально опасные для развития инсульта.

Рекомендации, которые могут быть использованы для первичной профилактики инсультов у детей, с учетом уровня доказательности (по данным официального отчета специальной группы Американской ассоциации сердца и совета по кардиоваскулярным заболеваниям у пациентов молодого возраста по проблеме лечения инсульта у младенцев и детей) [38]:

- Необходимо избегать применения триптанов у детей с гемиплегической и базиллярной мигренью, известными сосудистыми факторами риска или церебральной, кардиальной ишемией в анамнезе (класс IIa; уровень доказательности C).
- У детей с диагностированной патологией сердца терапия застойной сердечной недостаточности позволяет снизить вероятность развития кардиогенной эмболии (класс I; уровень доказательности C). По возможности следует корректировать сложные сердечные пороки, наличие которых ассоциировано с высоким риском развития инсульта, с целью улучшения функции сердца и снижения риска (класс I; уровень доказательности C). При возникновении риска цереброваскулярных осложнений показана резекция атриальной миксомы (класс I; уровень доказательности C).
- Открытое хирургическое или эндоваскулярное лечение является важным при лечении пациентов с обширными пороками предсердной перегородки, так как оно позво-

ляет снизить риск развития инсульта и предотвратить долгосрочные кардиальные осложнения (класс IIa; уровень доказательности C). Назначение антикоагулянтной терапии не рекомендуется пациентам с эндокардитом нативных сердечных клапанов (класс II; уровень доказательности C). Хирургическое удаление кардиальной рабдомиомы не является обязательным у асимптомных лиц, у которых не отмечался инсульт в анамнезе (класс III; уровень доказательности C).

- Несмотря на то, что вероятность развития инсульта при большинстве протромботических состояний является относительно низкой, она повышается при сочетании с другими факторами риска. Поэтому при выявлении других факторов риска инсульта необходимо обследовать пациентов на предмет наличия протромботических состояний (класс IIa; уровень доказательности C).

Заключение

Существуют довольно значительные отличия в причинах, клинических проявлениях и лечении инсультов у детей и взрослых. Для лучшего понимания особенностей лечения и повышения эффективности профилактики данной патологии у больных разных возрастных групп целесообразно проведение дальнейших исследований.

Необходима целенаправленная работа по пропаганде здорового образа жизни и рационального питания, улучшение экологической обстановки и т.д. Лишь сочетание профилактики в группе высокого риска с популяционной стратегией профилактики позволит уменьшить заболеваемость и смертность от цереброваскулярных болезней.

Полный список литературы находится в редакции

Эффективность и безопасность мелоксикама в клинической практике: мифы и реальность



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,
г. Харьков, Украина

*Каждая проблема имеет решение.
Единственная трудность заключается в том, чтобы его найти.*

Эвви Неф

Боли в суставах являются одной из наиболее распространенных жалоб пациентов. Специалисты International Association on the Study of Pain считают, что такие жалобы предъявляет каждый седьмой пациент в возрасте старше 40 лет, обращающийся за плановой амбулаторной помощью. В большинстве случаев их связывают с наличием дегенеративно-дистрофических заболеваний периферических суставов и позвоночника, в том числе остеоартроза (ОА).

ОА – гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц. Из всех ревматических заболеваний ОА является самым распространенным, его частота составляет 15-20% в общей популяции. Рентгенологические признаки ОА обнаруживаются значительно чаще, чем клинические, частота и тех и других нарастает с возрастом. Так, в США у 20 млн взрослых имеется ОА, диагностированный врачами, при этом до 70% населения страны в возрасте старше 65 лет имеют определенные радиологические признаки заболевания. Ряд исследователей считает, что к 2020 г. распространенность ОА увеличится вдвое. Социальная значимость ОА определяется также резким снижением качества жизни при этом заболевании, особенно в старших возрастных группах. Кроме того, ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом только ишемической болезни сердца. Экономиче-

ские затраты на него в странах Запада оцениваются в 1,5% ВВП [1].

Симптоматика при ОА включает болевой синдром, уменьшение объема движений, минимальную утреннюю скованность менее 30 мин, нестабильность сустава, крепитацию, отек. Наиболее частым и выраженным симптомом при ОА является болевой синдром. Постоянная боль в пораженных суставах, ограничение способности к передвижению существенно нарушают не только трудовую, но и повседневную деятельность больного. Причиной утраты трудоспособности обычно является ОА крупных суставов – тазобедренного (коксартроз) и коленного (гонартроз).

Несмотря на высокую распространенность ОА, изучение этиопатогенеза этого заболевания нельзя считать завершенным. Долгие годы считалось, что ОА является следствием возрастного «изнашивания» хряща. Однако в последние годы ОА рассматривается как гетерогенная группа заболеваний суставов, патоморфологически характеризующихся фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости (включая микропереломы и образование кист) и образованием остеофитов, а также сопутствующим поражением других компонентов сустава (сино-

виальная оболочка, связки, капсула и периартикулярные мышцы). В основе развития ОА лежит взаимодействие множества факторов, в том числе дегенеративные изменения суставных структур, обусловленные возрастом, генетическая предрасположенность, чрезмерная механическая нагрузка на суставы, метаболические нарушения, воспаление и т.д. При этом нормальный метаболизм хрящевой ткани изменяется с превалированием катаболических процессов над анаболическими [2].

Доказана корреляционная зависимость между развитием дегенеративных изменений в тканях опорно-двигательного аппарата и возрастом человека. По данным широкомасштабного исследования, проведенного в России и включившего обследование 41 348 человек, в популяции среди лиц старше 15 лет клинические проявления ОА были выявлены у 6,43%. Примерно 50% пожилых людей испытывают затруднения при ходьбе и подъеме по лестнице, более 15% страдают явным ограничением подвижности, а после 75 лет эта цифра увеличивается до 30%. Чем старше человек, тем больше у него выявляется заболеваний различных органов и систем. Процесс старения человека – процесс физиологический. Старость – не болезнь и не диагноз. Однако про-

цесс старения сопровождается нарушениями структуры и функций многих органов и систем организма, которые нарастают с возрастом. Таким образом, старение организма способствует возникновению и накоплению болезней. Современный пожилой больной представляет собой уникальный клинический феномен с точки зрения наличия и сочетания у него разнообразной по характеру и течению патологии, конкурирующей по своей прогностической значимости и влиянию на качество жизни. Опыт показывает, что у лиц пожилого и старческого возраста при обследовании обнаруживается от трех до пяти различных заболеваний. Национальная академия наук США ввела в медицинскую практику термин «неизбежные спутники старения», который включает в себя: сердечно-сосудистые заболевания (болезнь сердца, инсульт), ОА, остеопороз, деменцию, сахарный диабет и рак [3]. По прогнозам ученых, количество пожилых лиц в различных популяциях увеличивается в геометрической прогрессии: к 2040 г. доля лиц старше 85 лет составит примерно 20%.

ОА относят к заболеваниям с высоким уровнем коморбидности, т.е. наличия двух и/или более синдромов или заболеваний у одного и того же пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени, причем установлено, что пациенты с ОА имеют значительно более высокий риск развития коморбидных состояний, чем пациенты, им не страдающие. Как правило, у больного ОА одновременно имеют место 5-6 заболеваний. Так, британские исследователи Kadam et al. [4], изучив пациентов общей практики в возрасте старше 50 лет и сопоставив группу из 11375 больных, имеющих клинические признаки ОА, с контрольной группой (11780 пациентов, не страдающих ОА), установили, что специфический индекс счета болезней («Specific disease morbidity counts») был существенно выше у больных с ОА (рис. 1). При этом в возрасте больных с ОА

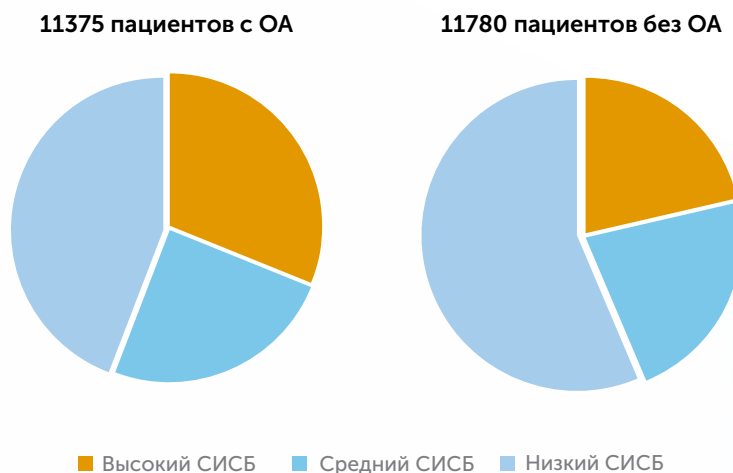


Рисунок 1. Показатели специфического индекса счета болезней (СИСБ, «Specific disease morbidity counts») по данным Kadam et al. [4]

от 50 до 64 лет высокий индекс счета болезней был у 29%, в возрасте старше 85 лет – у 35%.

В другом популяционном исследовании установлена связь между числом болезней, болью или качеством жизни у пациентов с ОА кистей, колена и бедра. Дальнейшие исследования в этой области позволили определить факторы риска смертности у пациентов с ОА – тяжесть заболевания, пожилой возраст и наличие коморбидных заболеваний. Более высокий уровень смертности у людей с ОА объясняют уменьшением физической активности пациентов на фоне поражения суставов нижних конечностей и наличием коморбидных заболеваний, в том числе обусловленных отрицательным действием лекарственных препаратов, направленных на симптоматическое лечение ОА.

Особенности лечения пациентов с ОА. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги, пациентам с ОА показано сочетание фармакологических и нефармакологических (обучение больного, снижение веса, защита сустава, физические упражнения) методов лечения. Медицинские мероприятия, выполняемые у пациентов с остеоартрозом, включают обучение больных (например, рекомендации по снижению веса), выполнение упражнений, назначение различных препаратов и ортопедическое

лечение, включая эндопротезирование суставов. Принимая во внимание, что у больного с ОА, особенно пожилого, как правило, одновременно имеют место несколько соматических заболеваний, в первую очередь ССЗ, лечащему врачу необходимо обязательно учитывать предполагаемую пользу и возможные риски от назначаемой противоморбидной терапии. На фоне коморбидности избыточное и нерациональное назначение лекарств без учета особенностей их взаимодействия может привести к резкому возрастанию вероятности развития нежелательных эффектов терапии и ухудшению состояния пациента [5].

Методы лечения при ОА подразделяют на немедикаментозные и медикаментозные (рис. 2). Согласно классификации Американской ассоциации ревматологов и Европейской антиревматической лиги, к симптоматическим препаратам медленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) относят группу препаратов, модифицирующих структуру болезни, или так называемых хондропротекторов.

Наиболее широко при ОА используют простые **анальгетики** (особенно часто пациенты выбирают их самостоятельно, без рекомендации врача), однако их назначение нерационально у пожилых пациентов, особенно при

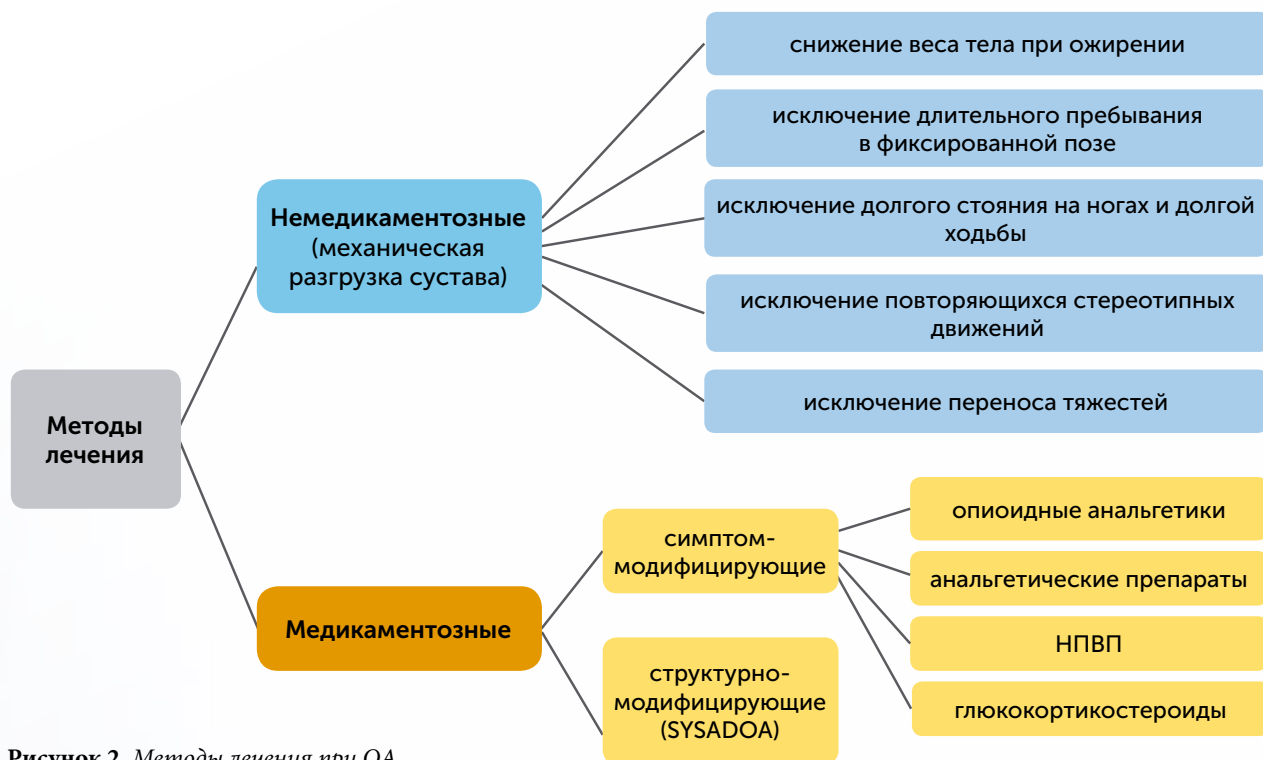


Рисунок 2. Методы лечения при ОА

наличии ССЗ – препараты не влияют на патогенетические звенья синовита, что нивелирует их эффект. Кроме того, простые и опиоидные анальгетики вызывают феномен «анальгетической личности», при которой больной, не чувствуя боли, чрезмерно расширяет свою двигательную активность, которая не улучшает, а усугубляет как вторичное воспаление, так и клинику болезни. Назначение при ОА миорелаксантов является патогенетически оправданным, но проблематичным в применении у пожилых больных, так как может значительно ухудшить координацию движений больного [6].

Роль **НПВП** в лечении ОА трудно переоценить: они эффективно снимают боль, облегчая страдания, и улучшают качество жизни пациента. Они уменьшают выраженность воспалительных процессов, обладают анальгезирующим и антипиретическим действием. Несомненными достоинствами НПВП являются доказанная эффективность (особенно при умеренно выраженной боли, связанной с локальным повреждением и воспалением), удобство использования и финансовая доступность. Осно-

Таблица 1. Группы НПВП по селективности к ЦОГ

Группы НПВП	Основные представители
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (традиционные НПВП)	Большинство НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб
Ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол

вой фармакологического действия НПВП является блокада ферментов циклооксигеназы (ЦОГ), ключевые ферменты синтеза простагландинов, обладающих мощными провоспалительными и гипералгезическими свойствами. Все НПВП в зависимости от селективности по отношению к этому ферменту, разделяются на неселективные – н-НПВП и селективные – с-НПВП (табл. 1). Вопрос безопасности применения НПВП напрямую касается ЦОГ, ингибирование которого связано с риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (НПВП-гастропатий, кровотечения, при ингибировании ЦОГ-1) и сердечно-сосудистой системы (ССС) (уве-

личение кардиоваскулярных рисков, при ингибировании ЦОГ-2), что вносит определенные трудности выбора НПВП для исцеления каждого конкретного пациента.

Именно соотношение активности НПВС при блокировании ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Для сравнения: величина соотношения ЦОГ у мелоксикама составляет 0,33, у диклофенака – 2,2, у теноксикама – 15, у пироксикама – 33, у индометацина – 107 [7].

НПВП-гастропатии могут проявиться как повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ с развитием эрозий, язв и их осложнениями (кровотечение, перфорация и нарушение прохо-

димости), а также поражение тонкого и толстого кишечника. Риск развития желудочно-кишечных кровотечений и перфорации язвы у больных, регулярно принимающих НПВП, по сравнению со всей популяцией выше более чем в 4 раза. Так, среди людей в возрасте 65 лет и старше от 20 до 30% всех госпитализаций и смертей в связи язвенной болезнью обусловлены лечением н-НПВП. В отношении развития осложнений со стороны ЖКТ с-НПВП со стороны ЖКТ более безопасны, чем н-НПВП.

Риск развития осложнений в верхних отделах ЖКТ был оценен по данным систематического осмотра и метаанализа наблюдательных клинических исследований (КИ), проведенных с 1 января 1980 г. по 31 мая 2011 г. в рамках проекта SOS (Safety Of non-Steroidal antiinflammatory drugs). Анализу подверглись 2984 статьи и 59 абстрактов, из них отобраны 28 КИ, у которых оценивали относительные риски (ОР) развития ЖКТ, сулиндак, диклофенак, мелоксикам, нимесулид, кетопрофен), высокими (4–5: теноксикам, напроксен, индометацин, дифлунисал) и очень высокими (более 5: пироксикам, кеторолак, азапропазон). Результаты метаанализа подтвердили вариабельность ОР среди отдельных НПВП: самые низкие ОР наблюдались при применении ацеклофенака, целекоксиба, ибупрофена, самые высокие – пироксикама, кеторолака и азапропазона, промежуточные ОР (от 2 до 4) наблюдались для остальных НПВП, наблюдались для других НПВП (нимесулид, кетопрофен, теноксикам, напроксен, индометацин и дифлунисал). Сделан вывод: внедрение больших суточных доз отдельных НПВП связано с 2-3-кратным повышением ОР развития ЖКТ-осложнений по сопоставлению с назначением низких средних доз. По вторым данным, ОР НПВС ассоциированной гастропатии возрастает в ряду: мелоксикам → парацетамол → диклофенак → напроксен → ибупрофен → кеторолак и кетопрофен [8].

Основные положения по рациональному использованию НПВП были сформулированы в клинических рекомендациях специалистами Ассоциации ревматологов России, РОИБ, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины. Основной упор в них сделан на оценку риска развития возможных нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ, поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности, **повышение риска «кардиоваскулярных катастроф»**, что существенно отличается при использовании различных НПВП.

У пожилых пациентов с ОА и страдающих ССЗ как н-НПВП, так и с-НПВП обладают выраженным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, однако они могут оказывать целый ряд побочных эффектов, отягощающих течение кардиоваскулярной патологии. Повышение риска кардиоваскулярных катастроф (инфаркта миокарда, инсульта и внезапной коронарной смерти) может рассматриваться как класс-специфический побочный эффект для всех НПВП. Прием как н-НПВП, так и с-НПВП может приводить к дестабилизации артериальной гипертензии (АГ), прогрессированию сердечной недостаточности, а также ассоциироваться с повышением риска кардиоваскулярных катастроф (инфаркта миокарда – ИМ, инсульта и внезапной коронарной смерти). Гипертензивный эффект НПВП связан с подавлением фильтрации и усилением проксимальной канальцевой реабсорбции натрия, увеличением внепочечной и внутрипочечной сосудистой резистентности за счет ингибиции синтеза простагландинов (ПГ) с вазодилаторной активностью (ПГЕ₂ и ПGI₂) и/или за счет усиления высвобождения норадре-

налина из нервных окончаний и увеличения чувствительности сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций, снижением почечного кровотока и клубочковой фильтрации с активацией ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, увеличением секреции эндотелина-1. Использование НПВП также ассоциировано с повышением риска развития и декомпенсации застойной сердечной недостаточности (СН) [9]. По мнению ряда авторов, НПВП-индуцированная СН может иметь более важное медицинское значение, чем НПВП-гастропатия. Также следует иметь в виду, что НПВП способны снижать эффективность препаратов, использующихся в стандартной терапии ССЗ (β-блокаторов, диуретиков, ингибиторов АПФ и, в меньшей степени, антагонистов кальция).

В современных российских рекомендациях, в случае если у больного имеется очень высокий риск развития осложнений со стороны ССС, таких как перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа с поражением органов-мишеней, хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность более II функционального класса, следует избегать назначения любых НПВП, при умеренном/высоком риске – НПВП с наименьшим риском развития осложнений со стороны ССС [10].

К таким преимущественно селективным ЦОГ-2 НПВП относится мелоксикам (Мелбек®, производитель АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая фабрика», Республика Казахстан), который ингибирует ЦОГ-2 в три раза сильнее ЦОГ-1. Препарат характеризуется высокой белковосвязывающей способностью (99,5%), его биодоступность при внутримышечном введении достигает 100%, при приеме внутрь – 89-93%. Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентра-

ция составляет 40-50% от уровня в плазме уже через время после однократного перорального приема. Концентрация продукта в синовиальной жидкости возрастает в зависимости от степени выраженности локального суставного воспаления. При приеме внутрь концентрация мелоксикама стабилизируется только на 3-4-й день, что удлиняет сроки проявления клинического эффекта [11].

Уже в ранних крупномасштабных клинических исследованиях MELISSA (Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment) [12], в котором показана эффективность мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут ($n = 4320$), сопоставимая с пироксикамом в дозе 20 мг/ ($n = 4336$), и SELECT (Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies), где также показан сопоставимый терапевтический эффект мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут ($n = 4635$) с диклофенаком в дозе 100 мг/сут ($n = 4688$), доказана эффективность в лечении остеоартрита (ОА) [13]. У пациентов, получавших мелоксикам, отмечено минимальное количество НЯ и хорошая переносимость.

Однако селективное подавление ЦОГ-2 (без влияния на ЦОГ-1) может приводить к дисбалансу синтеза тромбоксана А₂ и простаглицлина, что повышает риск тромбоза сосудов и развития тяжелых ССО – инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта. В систематическом обзоре проанализированы сердечно-сосудистый риск и случаи повреждения почек при приеме мелоксикама длительно (более 90 дней) или в максимальной дозе [14]. Выявлен низкий риск возникновения артериальной гипертензии, но не обнаружен высокий риск возникновения ИМ или повреждения почек. В сравнении с мелоксикамом при применении других ЛП отмечалось дозозависимое увеличение комбинированного риска в следующей последовательности: рофекоксиб > индометацин > диклофенак > целекоксиб > напроксен > ибупрофен.

Более того, результаты исследования Nonsteroidal AntiInflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) позволили предположить, что применение препарата может оказывать благоприятное действие при острых коронарных синдромах. Так, при назначении мелоксикама в сочетании со стандартной антитромботической терапией (аспирин и гепарин) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST отмечено уменьшение кардиоваскулярных катастроф, чего не наблюдалось у больных, получавших только аспирин и гепарин. В этом рандомизированном исследовании участвовало 120 больных, половина из них, помимо стандартной антитромботической терапии, получала мелоксикам. Все больные обследованы через 30 дней после выписки из стационара. Мелоксикам назначался парентерально в дозе 15 мг/сут, затем в той же суточной дозе перорально в течение 30 дней. По сравнению с группой получавших только аспирин и гепарин, в группе принимавших мелоксикам была зарегистрирована значительно более низкая частота приступов стенокардии (15% против 35%, $p=0,007$), потребности в реваскуляризации миокарда, инфаркта миокарда и смерти (10% против 26,7%, $p=0,034$). Можно предположить, что это может быть связано с уменьшением под действием препарата сосудистого воспаления, хотя следует учитывать субъективность оценки стенокардии из-за возможности анальгетического действия мелоксикама. Еще один важный результат этой работы – отсутствие, несмотря на параллельный с приемом мелоксикама прием аспирина и гепарина, серьезных осложнений терапии, включая кровотечения [15].

Интересно отметить, что в свое время мелоксикам изучался как компонент терапии ИБС. В ходе исследования NUT-2 60 больным с острым коронарным синдромом, которые в качестве антитромботической терапии в течение 1 мес. по-

лучали аспирин и гепарин, был дополнительно назначен мелоксикам 15 мг/сут. Еще 60 больных, проходивших аналогичную антитромботическую терапию, составили контроль – им было назначено плацебо. Результаты лечения в группе мелоксикама были отчетливо лучше. Так, среди больных, получавших этот препарат, ни у кого не развился ИМ и не умер ни один больной; в то же время в контрольной группе было два случая ИМ и одна коронарная смерть. В 1-й группе реваскуляризация потребовалась 6 (10%) больным, а во 2-й – 15 (25%; $p<0,05$). Подобное исследование может служить хорошей иллюстрацией благоприятной переносимости мелоксикама у пациентов с факторами риска развития ССО [16].

Мелоксикам имеет еще одно важное преимущество: в отличие от «традиционных» НПВП он не вступает в неблагоприятное взаимодействие с низкими дозами аспирина и не уменьшает антитромбоцитарный потенциал последних. Подтверждением этого стало эпидемиологическое исследование G. Singh и соавт., основанное на анализе Калифорнийской базы данных о больных, перенесших ИМ ($n=15343$). У пациентов, получавших мелоксикам в комбинации с аспирином, риск развития ИМ был значительно ниже, чем у получавших этот препарат без аспирина: ОШ 0,53 и 1,56 соответственно. В то же время популярный анальгетик ибупрофен явно ухудшал эффект аспирина. У пациентов, получавших эти препараты вместе, риск развития ИМ оказался даже несколько выше, чем у принимавших только ибупрофен: ОШ 1,2 и 1,08 соответственно. При совместном приеме мелоксикама с такими часто используемыми лекарственными средствами, как антациды, H₂-блокаторы, препараты наперстянки, метотрексат в низких дозах, фуросемид, варфарин, не происходит фармакокинетического взаимодействия [17].

Неоспоримые достоинства мелоксикама продемонстрированы при лечении боли различного ге-

неза, в том числе при таких ревматических заболеваниях, как ОА, РА, анкилозирующий спондилоартрит, а также при болях в нижней части спины. Лучше всего эффективность и переносимость мелоксикама изучены у больных ОА. Ряд крупных слепых рандомизированных исследований и метаанализ продемонстрировали адекватную эффективность, существенно лучшую переносимость мелоксикама, особенно при осложнениях со стороны ЖКТ, по сравнению с другими НПВП, в частности диклофенаком, пироксикамом, напроксеном, набуметоном. Учитывая, что прием многих НПВП способствует прогрессированию ОА, особый интерес представляют исследования, посвященные данной проблеме. Известно, что в отличие от ацетилсалициловой кислоты мелоксикам не вызывает изменения синтеза ДНК, протеогликанов и коллагена II типа в культуре хондроцитов человека и не оказывает негативного влияния на репаративные процессы в хрящевой ткани. При использовании мелоксикама у крыс в течение 2 лет не выявлено неблагоприятного влияния на хрящ независимо от дозы, о чем свидетельствовали результаты рентгенологического исследования суставов стопы у крыс. Это подтверждает нейтральность препарата по отношению к хрящевой ткани. Более того, у мелоксикама, как и у небольшого числа других НПВП, предполагается хондропротективный эффект. В 1995 г. G. Engelhardt и соавт. в опытах на животных продемонстрировали, что в отличие от диклофенака и тенидапа мелоксикам даже в низких дозах предотвращал разрушение хряща и субхондральной кости, а у пироксикама подобный эффект наблюдался лишь при использовании высоких доз [18].

Обсуждая преимущества мелоксикама, следует обратить внимание на низкий риск кожных аллергических реакций. Хотя эти осложнения при использовании НПВП возникают редко, тем не менее в ряде случаев они могут

оказаться серьезной проблемой. Мелоксикам в этом плане достаточно безопасен. Так, по данным американских авторов, за первые 2 года использования этого препарата в США не зафиксировано ни одного эпизода синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (например, на фоне приема целекоксиба 47 эпизодов). Низкая частота кожных реакций при использовании мелоксикама также отмечена K. Ward и соавт. [19], опубликовавших в 2010 г. методический обзор.

Тяжелые гепатотоксические реакции также относятся к числу редких побочных эффектов НПВП, однако оценка риска развития осложнений в виде нарушения функции печени актуальна для ряда представителей этой лекарственной группы, таких как диклофенак и нимесулид. Например, среди 17 289 участников 18-месячного РКИ MEDAL (сравнение эторикоксиба и диклофенака), получавших диклофенак, трехкратное повышение активности аланинаминотрансферазы отмечено у 3,1%, а десятикратное – у 0,5%, поэтому столь явная отрицательная динамика биохимических показателей вызывает беспокойство и является причиной прерывания терапии. Для мелоксикама такие проблемы нехарактерны. Сравнительная гепатотоксичность различных НПВП изучалась в работе итальянских авторов G. Traversa и соавт. Они сравнили частоту нарушений функции печени у 397 537 больных, получавших НПВП в 1997-2001 гг. Согласно полученным данным, мелоксикам демонстрировал наилучшую переносимость. Частота гепатотоксических реакций при его использовании составила 23,6 эпизода на 100 000 человеко-лет. Аналогичный показатель для нимесулида, диклофенака и ибупрофена оказался значительным – 35,2, 39,2 и 44 эпизода на 100 000 человеко-лет [20].

Учитывая, что при ОА предпочтительны максимально короткие курсы терапии НПВП, парентеральный путь их введения может

иметь преимущество благодаря быстрому наступлению анальгезии. Высокая скорость наступления эффекта (по сравнению с пероральным приемом), отражающая регрессию боли и воспалительных явлений в суставах, характерна и для мелоксикама, что показано при болях в нижней части спины различного генеза, а также при ОА и РА. Отличительные черты мелоксикама при применении в виде внутримышечных инъекций – хорошая местная переносимость, отсутствие влияния на уровень креатинфосфокиназы [21].

Клиническая эффективность и безопасность мелоксикама при в/м введении и приеме внутрь была изучена в двух исследованиях: при ревматоидном артрите и острой ишиалгии. Оба исследования были двойными маскированными, чтобы обеспечить соблюдение двойного слепого метода. Кроме того, такой дизайн исследования уменьшает возможный психологический эффект инъекции, который может влиять на оценку эффективности препаратов, вводимых внутримышечно [22].

Мелоксикам в обеих лекарственных формах (для внутримышечного введения и приема внутрь в дозе 15 мг) сравнивали при острой ишиалгии у 113 пациентов. Установлено, что обе лекарственные формы препарата достоверно уменьшали боль. Среднее время наступления анальгетического эффекта достоверно не различались у пациентов, получающих мелоксикам в/м или внутрь, и составляло 80 и 89 мин. Обе лечебные группы достоверно снижали выраженность спонтанной боли (по сравнению с исходным уровнем), значимых различий выявлено не было. Но в/м введение мелоксикама превосходило по такому показателю, как максимальное уменьшение индуцированной боли, оценивавшейся при подъеме выпрямленной ноги ($p < 0,01$). Этот показатель имеет большее клиническое значение, чем спонтанная боль. Уменьшение индуцированной боли в течение первого часа на-

ступало у 43,5% пациентов в группе в/м мелоксикама, и лишь у 15,1% пациентов в группе перорального мелоксикама ($p=0,002$) [23].

Сравнению в/м введения мелоксикама и пироксикама было посвящено два исследования. Эффективность в/м введения мелоксикама в дозе 15 мг и пироксикама в дозе 20 мг изучалась у 95 пациентов с ревматоидным артритом и 116 пациентов с остеоартрозом на протяжении 7 дней. При оценке суммарной эффективности по оценке исследователя было продемонстрировано превосходство в/м мелоксикама над пироксикамом и в случае больных РА ($p=0,02$), и в случае больных ОА ($p=0,02$). Общая интенсивность боли, имеющейся исходно у больных РА и ОА, была достоверно ниже после последней инъекции как мелоксикама, так и пироксикама ($p=0,0001$). У больных ОА снижение боли было достоверно более выраженным при использовании мелоксикама (-34,8%), чем при использовании пироксикама (-22,1%) ($p=0,02$). Такая же тенденция наблюдалась и в случае больных РА, однако разница не была статистически достоверной [24].

В другом исследовании у 169 пациентов с острым люмбаго применяли в/м мелоксикам 15 мг или пироксикам 20 мг, вслед за чем эти препараты назначались внутрь (соответственно в дозе 15 мг и 20 мг в день) в течение 7 дней. Медиана времени до начала обезболивающего действия после в/м введения этих препаратов была сопоставима (45 и 40 мин соответственно). Уменьшение боли в обеих группах было быстрым: через 90 мин после инъекции на сильную боль и очень сильную боль продолжали жаловаться только 6% пациентов, получавших мелоксикам, и 10% пациентов, получавших пироксикам [25].

В целом, результаты контролируемых исследований подтверждают высокую эффективность и особенно очень хорошую локальную и общую переносимость внутримышечной формы мелоксикама, сравнимую с пероральной формой мелоксикама. Таким образом, у больных острыми воспалительными ревматическими заболеваниями мелоксикам (Мелбек®, производитель АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая фабрика», Республика Казахстан) может применяться внутримышечно как альтернатива его приему внутрь в тех случаях, когда необходимо быстро купировать болевой синдром. Других преимуществ внутримышечный способ применения НПВП препаратов по сравнению с приемом внутрь не имеет. Достаточных клинических оснований для длительного внутримышечного применения мелоксикама (свыше первых нескольких дней обострения) не имеется, и пациентов следует как можно быстрее переводить на прием препарата внутрь.

Для практикующих врачей огромное значение имеют не только удачные фармакологические свойства лекарственного средства и благоприятные результаты его клинических испытаний, но и «репутация» препарата, которая приобретает с годами его успешного использования в реальной клинической практике. Мелоксикам – представитель «золотой середины» НПВП, хорошая репутация которого не вызывает сомнений.

Таким образом, ОА представляет собой мультифакторное заболевание, ассоциированное с возрастом, которому присущи высокая полиморбидность, уровень инвалидизации и смертности. Согласно рекомендациям EULAR, лечение ОА должно проводиться с учетом патогенетических факторов риска (ожирение, механические

факторы, физическая активность), общих факторов риска (возраст, коморбидность, полипрагмазия), уровня интенсивности боли и функциональной недостаточности, наличия или отсутствия признаков воспаления, локализации и выраженности структурных изменений. Имеющиеся у пожилого пациента ОА различные соматические заболевания и широкий ассортимент применяемых для их лечения лекарственных средств предполагают необходимость выбора индивидуальной тактики лечения, которая учитывает соотношение предполагаемой пользы и возможного риска от назначения каждого медикаментозного средства в пользу максимально безопасной и эффективной терапии. Ни один из существующих НПВП не имеет глобального суммарного преимущества перед остальными. Однако при выборе препарата в каждом конкретном случае нужно учитывать различия в выраженности действия, времени наступления и продолжительности клинического эффекта, частоте и тяжести возможных нежелательных явлений. Естественным представляется выбор в пользу препаратов, обеспечивающих достаточный анальгетический и противовоспалительный эффект при максимально хорошей переносимости. Мелоксикам (Мелбек®, производитель АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая фабрика», Республика Казахстан) обладает хорошей переносимостью и относительно низким риском развития серьезных осложнений, в виде нарушения функции как ЖКТ, так и ССС; он достаточно эффективен и удобен в применении, что позволяет рекомендовать его как препарат первого ряда для многих пациентов, страдающих острыми и хроническими заболеваниями суставов и позвоночника.

Список литературы:

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз: из прошлого в будущее / Л.И. Алексеева, Е.С. Цветкова // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 2, приложение. – С. 31-37.
2. Pathobiology of osteoarthritis: pathomechanisms and potential therapeutic targets / H.I. Roach, T. Aigner, S. Soder [et al.] // Curr. Drug Targets. – 2007. – Vol. 8 (2). – P. 271-282.
3. Chronic disability trends in elderly United States populations 1982–1994 / K.G. Manton [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 94. – P. 2593–2598.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ МЕЛБЕК®

Международное непатентованное название

Мелоксикам

Лекарственная форма

раствор для внутримышечных инъекций, 15мг/1.5 мл

таблетки 15 мг

таблетки 7,5 мг

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Мелоксикам полностью абсорбируется после внутримышечного введения. Относительная биодоступность по сравнению с биодоступностью при приеме внутрь составляет почти 100%. Поэтому при переходе с инъекционной на пероральные формы подбора дозы не требуется. После введения 15 мг препарата внутримышечно пиковая концентрация в плазме, составляющая 1.6 – 1.8 мкг/мл, достигается через 60–96 мин.

Фармакодинамика

МЕЛБЕК® нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) из класса энолиевой кислоты, оказывающее противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. Механизм вышеперечисленных эффектов состоит в способности препарата МЕЛБЕК® ингибировать биосинтез простагландинов, являющихся медиаторами воспаления.

Механизм действия связан с преимущественно селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – специфического фермента, участвующего в развитии процессов воспаления. Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек.

Показания к применению

- кратковременное симптоматическое лечение при обострении остеоартроза (облегчение боли)
- симптоматическое лечение ревматоидного артрита
- симптоматическое лечение анкилозирующего спондилоартрита

Способ применения и дозы

Внутримышечное введение препарата МЕЛБЕК® показано только в течение первых нескольких дней лечения, но не более 2–3 дней (при неприемлемости перорального или ректального введения препарата). Вероятность нежелательных реакций увеличивается вместе с дозой и продолжительностью воздействия, поэтому следует использовать наименьшую возможную продолжительность и минимальную эффективную суточную дозу.

Суточную дозу таблетированной формы 7.5, 15 мг принимать однократно, во время еды, запивая водой.

Внутривенное введение раствора МЕЛБЕК® запрещено.

Побочные действия

Нежелательные явления приведены ниже с использованием следующей классификации: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко < 10000 , не известно – не может быть определено из доступных данных. **Нарушения кровеносной и лимфатической систем.** Нечасто: анемия. Редко: изменение формулы крови (включая изменение лейкоцитарной формулы), лейкопения, тромбоцитопения, цитопения (при одновременном применении потенциально миелотоксических лекарственных средств, в частности метотрексата). **Нарушения иммунной системы.** Нечасто: другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Редко: анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции. **Психические нарушения.** Редко: изменение настроения. Неизвестно: спутанность сознания, нарушение ориентации. **Нарушения нервной системы.** Часто: головная боль. Неизвестно: головокружение, сонливость. **Офтальмологические нарушения.** Редко: конъюнктивит, нарушение зрения, в т.ч. нечеткость зрения. **Нарушения органов слуха.** Нечасто: головокружение. Редко: шум в ушах. **Сердечные нарушения.** Редко: сердцебиение. **Сосудистые нарушения.** Нечасто:

повышение артериального давления, чувство прилива крови к лицу. **Нарушения органов дыхания.** Редко: острое развитие бронхиальной астмы (у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП). **Желудочно-кишечные нарушения.** Часто: боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота. Нечасто: скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, запор, метеоризм, отрыжка, стоматит. Редко: гастродуоденальная язва, колит, эзофагит. Очень редко: перфорация желудочно-кишечного тракта (возможен летальный исход). **Нарушения гепатобилиарной системы.** Нечасто: преходящие изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина). Очень редко: гепатит. **Кожные нарушения.** Нечасто: зуд, ангиоэдема. Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница. Очень редко: буллезные дерматиты, мультиформная эритема, сыпь. Неизвестно: фотосенсибилизация. **Нарушения мочеполовой системы.** Нечасто: изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). Очень редко: острая почечная недостаточность, затруднения при мочеиспускании, острая задержка мочи. **Нарушения со стороны репродуктивной системы.** Неизвестно: женское бесплодие, задержка овуляции. **Общие нарушения и местные реакции.** Часто: отечность в месте введения, болезненные ощущения в месте введения. Нечасто: отеки

Противопоказания

- повышенная чувствительность к мелоксикаму, ацетилсалициловой кислоте и другим НПВС
- бронхиальная астма, полипоз слизистой носа, ангионевротический отек или уртикарные высыпания, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВС
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона
- желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное кровотечение или другие геморрагические заболевания
- тяжелая печеночная и почечная недостаточность
- выраженная неконтролируемая (декомпенсированная) сердечная недостаточность
- болевой синдром после операции коронарного шунтирования (наложение обходных анастомозов)
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Форма выпуска и упаковка

- по 1.5 мл препарата помещают в ампулу из бесцветного прозрачного стекла с линией для разлома. На ампулу наносят текст методом глубокой печати быстро-закрепляющейся краской.
- по 3 ампулы в пластиковом разделительном сепараторе вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.
- по 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной. По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.



PK-LC-5№019703 от 13.02.2023 бессрочно
PK-LC-5№004689, PK-LC-5№004687 от 23.05.2016 бессрочно

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: nobel@nobel.kz., www.nobel.kz
Лицензия № ИППО 64604515P от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

4. Kadam U.T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Walls / U.T. Kadam, K. Jordan, P.R. Craft // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 408–414.
5. Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И. Мелоксикам в терапии болевого синдрома у пациентов с коморбидными заболеваниями. *Медицинский совет*, 2021. (19), 209–215.
6. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации* / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // *PMЖ.* – 2006. – Т 14, № 25. – С. 1769–1777.
7. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., Herrero-Beaumont G., Bruyere O., Rannou F. et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs & Aging.* 2019;36(1):15–24.
8. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., FourrierReglat A., Nicotra F. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Drug Saf.* 2012;35(12):1127–1146.
9. Warkman J.C. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? / J.C. Warkman // *Ann. Rharmacother.* – 2007. – Vol. 41. – P. 1163–1173.
10. Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Kondrashov A.A. The problem of cardiac safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2016;88(5):113–117.
11. Khalil N.Y., Aldosari K.F. Meloxicam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2020;45:159–197.
12. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K., Alegre C., Baumelou E., Begaud B. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol.* 1998;37(9):937–945.
13. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K., Alegre C., Baumelou E. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37(9):946–951.
14. Asghar W., Jamali F. The effect of COX 2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015;23(1):1–16.
15. Hernandez-Garduno A., Vazquez-Leduc A., Querol-Vinagre J.V. et al. Clinical evaluation following treatment with etoricoxib (60, 90 and 120 mg once a day) in patients with acute low back pain: a cohort, open, nonrandomized, multicenter study [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. III):521.
16. Altman R., Luciarci H., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002; 106 (2): 191–195.
17. Singh G., Graham D., Wang H. et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. II): 61.
18. Mohr W., Lehmann H., Engelhardt G. Chondroneutrality of meloxicam in rats with spontaneous osteoarthritis of the ankle joint. *J Rheumatol* 1997;56:21–30.
19. La Grenade L., Lee L., Weaver J. et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005; 28 (10): 917–924.
20. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18–22.
21. Euller-Ziegler L., Velicitat P., Bluhmki E. et al. B.Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res* 2001;50(suppl. 1):5–9.
22. Combe B., Velicitat P., Garson N., et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm. Res.* 2001; 50; 1: 10–16.
23. Auvinet B., Ziller R., Appelboom T., Velicitat P. (1995) Comparison of the onset and Intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica. *Clin. Ther.*, 17: 1078–90.
24. Ghozlan P.O.R., Bemhardt M., Velicitat P., Bluhmki E. (1996) Tolerability of multiple administration of intramuscular meloxicam: a comparison with intramuscular piroxicam in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 35 (Suppl. 1): 51–5.
25. Bosch H.-C., Sigmund R., Hettich M. (1997) Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr. Med. Res. Opin.*, 14: 29–38.

Редкие типы первичной головной боли



А.Н. Бараненко¹, И. П. Криничная²

¹Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

²Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Резюме. Несмотря на накопленные данные о редких типах первичной головной боли, их распространенность, этиопатогенез, клинические проявления, методы лечения изучены недостаточно. В статье обобщены современные знания об этих нарушениях. Повышение осведомленности неврологов, врачей общей практики о различных типах первичной головной боли будет способствовать лучшему выявлению и лечению пациентов.

Введение

Редкие типы первичной головной боли (РПГБ) малоизвестны не только врачам общей практики, но и большинству неврологов. В этой статье на основе новой редакции Международной классификации головной боли (International Classification of Headache Disorders — ICHD)-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018) и источников, опубликованных в электронно-поисковой системе PubMed, обобщены современные знания о РПГБ. Цель публикации — напомнить врачам об этих нарушениях, а также предостеречь их от установления диагноза в рамках РПГБ без тщательного обследования пациента.

Головную боль (ГБ) считают редкой, если распространенность ее в общей популяции <1% или неизвестна, но расценивается как редкость. Для большинства РПГБ истинная распространенность остается неизвестной или зависит от результатов обследования небольших групп пациентов. Эти ГБ суммированы в главе 4 части I ICHD-3 и в разделе 4 дополнения к ней.

В ICHD-3 РПГБ сгруппированы на четыре категории:

I. ГБ, связанная с физическими нагрузками, в том числе:

4.1. Первичная ГБ, обусловленная кашлем.

4.2. Первичная ГБ при физической нагрузке.

4.3. Первичная ГБ, связанная с сексуальной активностью.

4.4. Первичная громкоподобная ГБ.

II. ГБ, связанная с прямыми физическими стимулами. ГБ считают первичной, поскольку она вызвана физиологическими стимулами, в том числе:

4.5. ГБ, вызываемая холодowymi стимулами.

4.6. ГБ от внешнего давления.

III. Эпикраниальная ГБ (ГБ, локализующаяся в мягких тканях над скальпом):

4.7. Первичная колющая ГБ.

4.8. Нумулярная (монетоподобная) ГБ (а также A4.11 Epicrania fugax в приложении).

IV. Другие различные типы первичной ГБ:

4.9. Гипническая ГБ.

4.10. Новая ежедневная постоянная ГБ.

Первичная ГБ при кашле

Первичная ГБ при кашле (ПГБК) характеризуется приступами ГБ от легкой до умеренной степени, возникающей в связи с кашлем или любым другим напряжением по типу приема Вальсальвы. ПГБК — редкий тип, составляющий 0,4–1% среди пациентов центров ГБ и 1% — в популяции. ПГБК обычно двусторонняя и задняя, преимущественно

поражает пациентов в возрасте >40 лет (Cordenier A. et al., 2013). ПГБК обычно начинается внезапно и длится 1–2 ч. Существует значительная корреляция между частотой кашля и тяжестью ГБ. Связанные с ГБ симптомы, такие как головокружение, тошнота и нарушение сна, зарегистрированы у около 2/3 пациентов с ПГБК. У почти половины пациентов ГБ при кашле (ГБК) является симптоматической. С учетом этого у всех пациентов следует проводить нейровизуализацию для исключения внутрочерепных поражений или аномалий, таких как порок развития Арнольда — Киари I типа, спонтанная внутрочерепная гипотензия, заболевания сонных или вертебробазиллярных сосудов, опухоль средней или задней черепной ямок, киста среднего мозга, плоскостопие, субдуральная гематома, аневризма головного мозга (ГМ), синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ) (Bates J.E., Augustine E.F., 2014; Ducros A., Wolff V., 2016; Kato Y. et al., 2018). В одном из исследований пытались различить первичную и вторичную ГБК с помощью модифицированного теста Вальсальвы (на высоте выдоха продолжительностью 15 с в соединительную трубку стандартного anerоидного сфигмоманометра пациент принимает горизонтальное положение с одновременным под-

ниманием ног на 45° (Lane R.J.M., Davies P.T.G., 2013). Авторы пришли к выводу, что модифицированный тест Вальсальвы может помочь дифференцировать первичную и вторичную ГБК. По мнению ряда авторов, индометацин (50–200 мг/сут) является эффективным вариантом лечения (Raskin N.H., 1995). Помимо индометацина, на ГБК благотворно влияет топирамат, метисергид, пропранолол (Cordenier A. et al., 2013). При ремиссии симптомов лечение может быть приостановлено.

Первичная ГБ при физической нагрузке

Первичная ГБ при физической нагрузке (ПГБФН) возникает только во время или после интенсивных физических упражнений и продолжается до 48 ч. Чаще возникает в возрасте до 30 лет и несколько чаще у женщин. Распространенность ПГБФН среди лиц с ГБ составляет 1–30 и 12,3% — среди пациентов центров ГБ (Sjaastad O., Bakketeig L.S., 2002; Chen S-P. et al., 2009). ПГБФН возникает особенно часто в жаркую погоду или на большой высоте, имеет в большинстве случаев пульсирующий характер и у подростков почти в половине случаев продолжается <5 мин. В отличие от ПГБК, которая провоцируется короткими вальсальвоподобными напряжениями, ПГБФН обычно возникает вследствие интенсивных физических упражнений.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ПГБФН, неизвестны. Большинство исследователей считает, что эта ГБ имеет сосудистое происхождение. Существует гипотеза о чрезмерном растяжении венозных или артериальных сосудов вследствие физических упражнений. Также установлено, что у пациентов с ПГБФН значительно более высокая распространенность недостаточности внутреннего яремного венозного клапана — 70% в сравнении с 20% контроля (Доерр F. et al., 2008). Исследователи предполагают, что внутричерепной венозный застой,

вызванный ретроградным потоком по яремным венам, играет основную роль в патофизиологии этого расстройства. Нередко отмечают и симптоматическую ГБ при физической нагрузке (ГБФН) (Alvarez R. et al., 2014). При первом появлении ГБ с этими характеристиками следует обязательно исключить субарахноидальное кровоизлияние, расслоение церебральной артерии и СОЦВ. Индометацин эффективен в большинстве случаев ГБФН (Mathew N.T., 1981; Cutrer F.M., DeLange J., 2014). Есть сообщения о профилактическом эффекте у некоторых пациентов эрготамина тартрата. Кроме того, следует избегать физических нагрузок, приводящих к приступам боли.

Первичная ГБ, связанная с сексуальной активностью

Первичная ГБ, связанная с сексуальной активностью (ПГБСА), возникает во время сексуальной активности. Обычно она начинается как тупая двусторонняя боль в голове или шее, увеличивающаяся по мере нарастания сексуального возбуждения и/или же внезапно становится интенсивной непосредственно перед или в момент оргазма, при отсутствии какого-либо внутричерепного расстройства. ПГБСА может длиться от 1 мин до 24 ч с выраженной интенсивностью и даже дольше (до 72 ч при ГБ легкой интенсивности).

Результаты эпидемиологических исследований показали, что ПГБСА может отмечаться в любом сексуально активном возрасте, чаще у мужчин (соотношение мужчины:женщины от 1,2:1 до 3:1), составляет 0,2–1,3% всех пациентов с ГБ и возникает независимо от типа сексуальной активности (Frese A. et al., 2003). ПГБСА в большинстве случаев не сопровождается вегетативными нарушениями, в 2/3 случаев двусторонняя и в 1/3 — односторонняя. В 80% случаев ПГБСА диффузная или имеет затылочную локализацию. У 40% пациентов отмечена связь между ПГБСА и ПГБФН (Silbert P.L. et al., 1991). Патогенез ПГБСА оста-

ется неустановленным. В одном исследовании показано, что пациенты с ПГБСА более склонны к нарушениям мозгового венозного кровообращения. Аналогичные результаты получены у пациентов с ПГБК или ПГБФН, поэтому можно предположить схожий основной патофизиологический механизм или же эти расстройства могут иметь общий конечный путь, приводящий к ГБ после напряженной деятельности (Frese A. et al., 2006). ПГБСА не связана с нарушением сознания, рвотой, зрительными, сенсорными или моторными симптомами, тогда как при симптоматической сексуальной ГБ эти симптомы возможны. При первом появлении ГБ при сексуальной активности необходимо исключить субарахноидальное кровоизлияние, внутри- и экстракраниальное расслоение артерий и СОЦВ. Повторная ГБ во время сексуальной активности должна быть рассмотрена как СОЦВ, пока ангиографическими исследованиями (включая стандартное, магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографическую ангиографию) или транскраниальной доплерографией не доказано обратное. При этом следует иметь в виду, что на ранней стадии СОЦВ вазоконстрикция может не отмечаться, поэтому могут потребоваться повторные исследования.

Эффективными в качестве профилактической терапии могут быть пропранолол и индометацин (Sjaastad O., Bakketeig L.S., 2002; Donnet A. et al., 2013).

Профилактически перед началом сексуальной активности можно принимать триптаны (Frese A. et al., 2006).

Первичная громоподобная ГБ

Первичная громоподобная ГБ (ПГГБ) характеризуется сильной ГБ, начинающейся внезапно и достигающей максимума в течение нескольких секунд. ПГГБ может имитировать разрыв мозговой аневризмы. Согласно критериям ПГГБ, боль достигает максимума

в течение <1 мин и длится не менее 5 мин. ПГБ часто связана с серьезными сосудистыми внутричерепными нарушениями, особенно с субарахноидальным кровоизлиянием, в связи с чем необходимо исключить эти и другие подобные состояния, включая внутримозговое кровоизлияние, церебральный венозный тромбоз, разрыв мальформации, расслоение артерий (внутри- и экстракраниальных), СОЦВ, инсульт в области гипофиза. ПГБ должна быть последним диагнозом, установленным лишь тогда, когда все органические причины окончательно исключены. Это подразумевает нормальные данные нейровизуализации ГМ, включая мозговые сосуды, а также нормальный ликвор.

Доказательств того, что громкоподобная ГБ существует как первичное расстройство, мало, поэтому поиск возможной органической причины ГБ должен быть быстрым и исчерпывающим.

ГБ, вызванная воздействием холода

Различают два подтипа ГБ, вызванной воздействием холода (ГБХ). Первый подтип — ГБ, связанная с внешним воздействием холодного раздражителя. Эта ГБ связана с внешним охлаждением головы, которое происходит при воздействии раздражителя в очень холодную погоду, при погружении в холодную воду или при криотерапии. У некоторых пациентов развивается интенсивная, непродолжительная, колющая боль в середине лобной области, хотя ГБ может быть также односторонней с лобной, височной или ретроорбитальной локализацией. Боль проходит через 30 мин после устранения холодного раздражителя. Второй подтип — ГБ, связанная с приемом внутрь или вдыханием холодного раздражителя (ранее также называлась ГБ от мороженого). Приступы ГБ возникают сразу после холодного раздражения неба и/или задней стенки глотки при приеме холодной пищи или питья, или вдыхания холодно-

го воздуха. Быстрое употребление дробленной ледяной суспензии особенно может спровоцировать этот тип ГБ, но также может возникать и при медленном употреблении мороженого. ГБ имеет пульсирующий характер, в большинстве случаев двусторонняя с лобной или височной локализацией (хотя может быть и односторонней). Боль проходит через 10 мин после прекращения холодного раздражения.

В обсервационном исследовании при изучении реакции на экспериментальный стимул холода на небо (De Oliveira D.A., Valença M.M., 2012) у 37% участников возникла ГБ, из которых только половина соответствовали диагностическим критериям. Большинство участников жаловались на пульсирующую ГБ, локализованную в лобной или височной области. ГБХ как при внешнем, так и при внутреннем воздействии холода чаще развивается у пациентов, имеющих мигренозную историю.

ГБ, обусловленная внешним давлением

ГБ, обусловленная внешним давлением (ГБВД), возникает в результате длительного сдавливания или растяжения внешних мягких тканей головы. ГБВД обусловлена сжатием или растяжением мягких тканей области скальпа или лба такой силы, которая не вызывает повреждения тканей, другими словами, является физиологической. ГБВД возникает в течение 1 ч, на протяжении которого действует давление или растяжение, и устраняется также на протяжении 1 ч после окончания сдавливания или растяжения. ГБВД максимально выражена в месте действия сжатия или растяжения. Продолжительность ГБ зависит от тяжести и длительности воздействия сдавливания или вытяжения. При том что максимальная ГБ ощущается в месте воздействия, она часто распространяется на другие области головы.

Выделяют ГБВД при внешнем сжатии и при растяжении. В первом случае ГБ возникает в результате

длительного сдавливания перикраниальных мягких тканей; например тесной тесьмой вокруг головы, шляпы или шлема, или защитных очков, надетых во время плавания или ныряния, без повреждения кожи головы. Во втором случае это ГБ, обусловленная продолжительной тягой, воздействующей на перикраниальные мягкие ткани, без повреждения кожи головы, например при туго завязанных волосах «хвостом».

Первичная колющая ГБ

Первичная колющая ГБ (ПКГБ) характеризуется спонтанно возникающей преходящей и локализованной одиночной/серийной колющей (кинжальной) болью, которая длится до нескольких секунд, при отсутствии органических заболеваний нижележащих структур головы или краниальных нервов. В 80% случаев одиночный болевой приступ продолжается в течение ≤3 с и крайне редко — 10–120 с. Частота ПКГБ нерегулярна и составляет от одного до нескольких (обычно немногочисленных) болевых приступов в день. Боль преимущественно локализована в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва, то есть в орбитальной, височной или теменной областях. ПКГБ является редким видом ГБ, и ее распространенность неясна. По данным исследования С. Ramón и соавторов (2013), она составляет 1% всех случаев первичной ГБ. В недавнем исследовании показано преобладание среди пациентов с ПКГБ женщин (69%) и пациентов, средний возраст которых составляет 54 года (Kim D.Y. et al., 2017). Патофизиология ПКГБ все еще остается неизвестной. В ряде исследований показана возможная связь между нарушениями венозного оттока, обусловленного стенозом синусов и возникновением ПКГБ (Montella S. et al., 2013). Отметим, что эти данные получены по результатам обследования небольшой популяции пациентов. При этом более высокая распространенность стеноза дуральных пазух диагностирована и при дру-

гих ГБ, таких как мигрень, ГБ напряжения, внутричерепная гипертензия без отека диска зрительного нерва, ГБ, связанная с физической нагрузкой, кашлем и сексуальной активностью.

ПКГБ в 70% случаев затрагивает экстракраниальные области. Она может перейти от одной области головы на другую, с одной половины головы на другую. Лишь у 1/3 пациентов с ПКГБ отмечали приступы фиксированной локализации. Когда ПКГБ строго ограничена одним местом, должны быть исключены структурные изменения в этом месте и поражение соответствующего черепного нерва. У небольшого числа пациентов с ПКГБ присутствуют сопутствующие симптомы, но они не включают черепно-вегетативные симптомы. ПКГБ чаще отмечают у пациентов, имеющих в анамнезе мигренозную ГБ, при этом боль обычно локализована в месте мигренозного приступа.

Имеются данные о хорошем клиническом ответе на лечение индометацином (Fuh J.-L. et al., 2007; Montella S. et al., 2013).

Нумулярная ГБ

Нумулярная ГБ (НГБ) характеризуется различной продолжительностью, чаще хроническая (в 75% случаев длится дольше 3 мес), но также описаны случаи с продолжительностью в секунды, минуты, часы, дни. По интенсивности НГБ может быть от легкой до умеренной, хотя отмечают и выраженную НГБ. Боль ощущается исключительно в коже на небольшой ограниченной области головы и в отсутствие какого-либо основного структурного поражения. Зона болевых ощущений при НГБ резко очерчена, фиксирована по размеру, круглая или эллиптическая по форме и диаметром 1–6 см. Болезненная область может быть локализована в любой части кожи головы, но обычно в теменной области. Редко боль бывает бифокальной или многоочаговой, при этом каждая область сохраняет все характеристики НГБ. Обострение боли

отмечают часто. В зоне боли могут также возникать дополнительные ощущения в виде гипестезии, дизестезии, парестезии или аллодинии.

Вторичные причины НГБ, в частности структурные и дерматологические поражения, должны быть исключены по данным анамнеза, результатам физического осмотра и соответствующих исследований. Нейровизуализация рекомендуется у всех пациентов с НГБ, чтобы исключить экстра- и интракраниальные вторичные причины, особенно поражения гипофиза (Schwartz D.P. et al., 2013).

Поскольку это редкое заболевание, контролируемые исследования по терапии НГБ пока отсутствуют. Габапентин, трициклические антидепрессанты и ботулинический токсин демонстрируют достаточный терапевтический ответ.

НГБ часто проходит после хирургического вмешательства. Описана локализованная кальцифицированная гематома кожи головы как основа патофизиологии вторичной НГБ (Chui C. et al., 2013; Danno D. et al., 2013). НГБ также может возникнуть и после операции (Ulivi M. et al., 2013). После трансфеноидальной резекции пролактиномы гипофиза у одного пациента возникла перемежающаяся НГБ, что потребовало назначения габапентина (Yin H.-L. et al., 2013).

Гипническая ГБ

Гипническая ГБ (ГГБ) — часто повторяющиеся приступы ГБ, развивающиеся только во время сна, вызывающие пробуждение и продолжающиеся до 4 ч, без характерных сопутствующих симптомов и не связанные с другой патологией. ГГБ — редкий тип первичной ГБ. Диагноз ГГБ может быть установлен пациентам с приступами ГБ, связанными исключительно со сном, которые происходят не менее 10 дней в месяц в течение >3 мес продолжительностью не менее 15 мин и до 4 ч после пробуждения. Большинство случаев являются постоянными, с ежедневной или почти ежедневной ГБ. Боль обычно от слабой до умеренной интенсив-

ности, хотя 1/5 пациентов сообщают о выраженной ГБ. Примерно в 2/3 случаев ГГБ двусторонняя. ГБ не должна сопровождаться черепными вегетативными симптомами или беспокойством. Хотя возраст пациентов с ГГБ не включен в диагностические критерии, в период дебюта заболевания большинство пациентов обычно были в возрасте >50 лет. Важно отметить, что в соответствии с новой классификацией, у некоторых пациентов приступы ГГБ могут сопровождаться такими мигренозными явлениями, как тошнота, фото- и фонофобия. Обзор всех случаев ГГБ, о которых сообщалось в литературе до настоящего времени, показал, что все еще могут быть некоторые клинические признаки, не соответствующие новым критериям. Некоторые пациенты сообщают о гораздо более длительных приступах ГБ — до 10 ч. Почти все пациенты проявляют какую-либо двигательную активность во время приступов ГБ.

Рекомендуемое обследование при ГГБ включает МРТ ГМ и 24-часовой мониторинг артериального давления, чтобы исключить симптоматическую ГГБ. Следует исключить тригеминальную вегетативную цефалгию, особенно кластерную ГБ, а также другие возможные причины ГБ, возникающей во время сна и вызывающей пробуждение: апноэ во сне, ночную гипертензию (ликворную и артериальную), гипогликемию, чрезмерное применение лекарственных средств, внутричерепные расстройства.

Кофеин, по-видимому, является наилучшим вариантом профилактики ГГБ с учетом побочных эффектов и эффективности. Также имеются данные об эффективности лития, мелатонина и индометацина (Silva-Néto R.P., Almeida K.J., 2016; Dissanayake K.P. et al., 2017).

Новая ежедневная постоянная ГБ

Новая ежедневная постоянная ГБ (НЕПГБ) может быть диагностирована у пациента с постоянной ГБ, когда больной отчетливо

и ясно помнит время начала ГБ и то, что она непрерывна с самого начала. НЕПГБ присутствует не менее 3 мес. Локализация и характер ГБ в критериях НЕПГБ не указаны, но отмечается, что она может быть одно- и двусторонней. Обычно НЕПГБ отмечается у пациентов без какой-либо предшествующей истории ГБ, но диагноз также может быть установлен у лиц с мигренью или ГБ напряжения. НЕПГБ имеет два подтипа: самоограничивающийся подтип, который обычно разрешается в течение нескольких месяцев без терапии, и рефрактерный подтип, устойчивый к агрессивным схемам лечения. Они не кодируются отдельно.

Основная патофизиология НЕПГБ до сих пор не выяснена. Высказано предположение, что НЕПГБ может быть неоднородной по патогенезу. T.D. Rozen, J.L. Beams (2013) сообщили как о возможной причине о быстром повышении уровня фактора некроза опухоли- α , приводящем к спазму мозговых артерий.

НЕПГБ уникальна тем, что возникает ежедневно с самого начала и проходит, как правило, у лиц без предшествующей истории ГБ. Пациенты с этим расстройством неизменно вспоминают и могут точно описать начало ГБ; если же они не могут этого сделать, следует установить другой диагноз. Тем не менее пациенты с предшествующей ГБ (мигрень или ГБ напряжения) не исключены из этого диагноза, но они не должны отмечать повышение частоты предшествующей ГБ до начала НЕПГБ.

Аналогично пациенты с предшествующей ГБ не должны отмечать обострение, связанное с чрезмерным применением лекарств.

Во всех случаях НЕПГБ должна быть проведена дифференциальная диагностика с хронической мигренью, хронической ГБ напряжения, хронической гемикранией (*hemicrania continua*), а также со вторичной ГБ, такой как острая ГБ, обусловленная травмой головы, ГБ, обусловленная повышением или снижением ликворного давления путем соответствующих исследований (компьютерная томография, МРТ). Контролируемые испытания относительно рекомендуемого лечения НЕПГБ пока отсутствуют.

Epicrania fugax

Epicrania fugax (EF) — кратковременная пароксизмальная ГБ колющего характера, описывающая линейную или зигзагообразную траекторию вдоль левой или правой половины поверхности головы, продолжающаяся 1–10 с. Точки начала и окончания ГБ остаются постоянными у каждого пациента с EF, обычно двигаясь вперед от затылочной области в сторону ипсилатерального глаза или носа, но возможна и обратная иррадиация из лобной или периорбитальной области к затылочной области. Во всех случаях боль строго односторонняя, хотя у некоторых пациентов может меняться сторона. Такая динамическая топография является отличительным признаком EF от другой эпикраниальной ГБ и невралгии. В конце приступов могут возникать ипсилате-

ральные вегетативные симптомы, такие как слезотечение, инъекции конъюнктивы и/или ринорея. Хотя атаки в основном спонтанные, они могут быть вызваны прикосновением к точке начала ГБ, которая может оставаться повышено чувствительной между атаками. Другими причинами, провоцирующими EF, могут быть движения шеи или глаз, кашель, напряжение, маневры Вальсальвы, а также эмоциональный стресс. На сегодняшний день в литературе описано около 100 пациентов с EF, среди них преобладают женщины (отношение женщины:мужчины 2:1), возраст начала — 23–84 года.

Эффективные попытки лечения проводили с применением габапентина (900–1200 мг/сут), прегабалина (50–150 мг/сут), ламотригина (100 мг/сут), леветиретама (500 мг/сут) и индометацина (75 мг/сут) (Guerrero A.L. et al., 2010; Barón-Sánchez J. et al., 2017).

Заключение

Существование РПГБ подтверждено достаточным количеством исследований и не вызывает сомнений. В то же время во многих случаях РПГБ может быть симптоматической и поэтому требует особого внимания в повседневных условиях клиники и отделений неотложной помощи. Тщательное обследование, включающее визуализацию ГМ, является обязательным, а диагноз РПГБ должен быть в большинстве случаев диагнозом исключения.

Список использованной литературы находится в редакции

Когнитивная реабилитация и фармакологическая поддержка пациентов с хронической ишемией мозга

24-25 ноября 2022 г. в Алматы состоялся I Международный конгресс «Нейрореабилитация.KZ», посвященный реабилитации при различных неврологических заболеваниях, где ведущие специалисты представили результаты исследований и поделились клиническим опытом.

Актуальным вопросам когнитивной реабилитации был посвящен доклад Станислава Николаевича Янишевского, д.м.н., профессора, заведующего НИЛ неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия).

Свой доклад Станислав Николаевич начал с некоторых определений:

Когниция (от лат. *cognitio* – знание) – это наша способность мыслить, воспринимать информацию, решать задачи; как и на основе чего мы принимаем решения, наша внимательность; то, как мы объясняем мир вокруг нас; наша память и манера выстраивать аргументацию, общение и разговор. Собственно говоря, когниция включает в себе все то, что делает нас разумными и мыслящими индивидами.

Когнитивный резерв (КР) подразумевает способность мозга справляться с последствиями его повреждения (например, в результате инсультов, травм, хронических цереброваскулярных, нейродегенеративных заболеваний) или с возрастными изменениями; а также подразумевает его способность к функциональной компенсации и

минимизированию клинической манифестации когнитивной несостоятельности.

Нейрофизиологической основой КР является феномен нейрональной пластичности, в том числе спраунтинг с образованием новых синапсов и формированием новых нейронных сетей. У лиц с более высоким КР большее количество нейронных соединений и их пластичность компенсируют уменьшение числа нейронов на ранних стадиях церебральных заболеваний, что дает возможность отсрочить клинические проявления, в результате чего проходит больше времени от фактического начала патологического процесса до клинической манифестации его симптомов.

Хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), в частности хроническая ишемия мозга (ХИМ), широко распространены в популяции. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. ЦВЗ займут первое место среди причин инвалидизации трудоспособного населения и смертности в мире и число случаев достигнет 23 млн в год. Таким образом, одной из приоритетных научно-практических задач в современной неврологии является усовершенствование медицинской помощи при инсультах. Это обусловлено распространенностью заболевания, высоким уровнем смертности (в остром периоде инсульта из 100 больных умирают 35-40) и инвалидизации. Ежегодно в России регистрируется более 450 000 случаев инсульта, из которых около 75% составляют первичные и около 25% – повторные.

Долгое время обсуждается вопрос о механизмах формирования ХИМ. Основным наиболее важным фактором риска (ФР), инициирующим патоморфологические нарушения мозгового вещества при ХИМ, является артериальная гипертензия (АГ), в частности симптоматическая АГ, при повышении артериального давления сопровождающаяся срывом ауторегуляции мозгового кровообращения и нарастающим ишемическим повреждением нейронов.

Формирование и прогрессирование цереброваскулярной недостаточности носит, как правило, многофакторный характер, а у больных старших возрастных групп имеется связь и с собственно инволюционными изменениями мозговой ткани. Как правило, у одного пациента сочетаются несколько ФР, при этом ни один из них не может целиком объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования как острой, так и хронической сосудистой мозговой недостаточности.

Развитие морфофункциональных изменений при ХИМ обусловлено недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции, которые протекают бессимптомно или проявляются клинически.

Формирование любого очага ишемического повреждения сопровождается синтезом и секретацией широкого спектра регуляторных пептидов, направленной миграции

Использованные сокращения:

АГ – артериальная гипертензия
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
КН – когнитивные нарушения
КР – когнитивный резерв
НЯ – нежелательные явления
СД – сахарный диабет
ФР – факторы риска
ХИМ – хроническая ишемия мозга
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
БЦМС – болезнь церебральных мелких сосудов

ей воспалительных клеток, активацией разнообразных сигнальных молекул. Снижение церебральной перфузии приводит к гипоксии и оксидативному стрессу, что вызывает формирование не только лакунарных очагов в белом веществе головного мозга, но и поражение нейроглии и апоптоз. Начальными звеньями патологической цепи, формирующейся на фоне различных ФР, являются развитие первичного системного гуморального ответа («цитокинового ответа») и в последующем развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушениям целостности гематоэнцефалического барьера. Эндотелиальная дисфункция, обусловленная нарушениями клеточного энергеметаболизма, определяет до 70% осложнений, возникающих у пациентов с теми или иными ФР. Клинической реализацией этого процесса является развитие микро- и макроангиопатий.

При ишемии (как острой, так и хронической) происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу. Окислительный стресс является триггером развития «клеточной смерти» (апоптоза), при этом он активирует нейротрофины, которые входят в систему защитных процессов нервной системы и приводят к включению процессов нейропластичности.

Проявления ХИМ зависят от тяжести и/или распространенности процесса и включают в себя наличие астенических, когнитивных, психоневрологических и очаговых неврологических расстройств. Самым ранним и наиболее распространенным клиническим симптомом заболевания является нарушение когнитивных функций, которые подразделяют на дементные и недементные. Уже на самых ранних стадиях ХИМ у 85-90% пациентов выявляются когнитивные нарушения (КН) различной степени выраженности. Когнитивный дефицит, в данном случае «сосудистые когнитивные

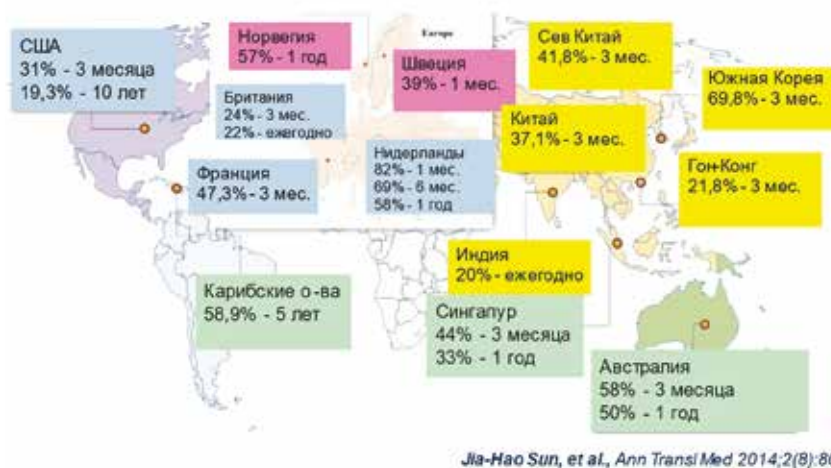


Рисунок 1. Распространенность когнитивных нарушений после инсульта

расстройства», – симптом заболевания, развивающийся одним из первых, почти всегда сочетается с эмоциональными расстройствами и в последующем, на более позднем этапе формирования ХИМ, достигает уровня деменции.

Среди всех неврологических нарушений, являющихся следствием инсульта, когнитивные расстройства имеют особое значение. Когнитивные нарушения сосудистого генеза наступают после острого нарушения мозгового кровообращения в течение 3 месяцев или вследствие хронического нарушения мозгового кровообращения (рис. 1).

С одной стороны, это обусловлено высокой распространенностью снижения когнитивных функций сосудистого генеза, а с другой – важностью сохранности когнитивного статуса больного с целью планирования реабилитационного процесса для конкретного пациента. Так, по данным эпидемиологических исследований, в структуре КН сосудистая деменция находится на 2-м месте после деменции вследствие болезни Альцгеймера и составляет 20% в структуре деменций у пациентов пожилого возраста. При исследовании когнитивного статуса пациентов после инсульта было выявлено, что у каждого 3-го пациента была диагностирована деменция. В то же время реабилитационный потенциал пациента

напрямую зависит от сохранности когнитивных функций. Недостаточная приверженность пациента реабилитационному процессу вследствие когнитивного дефицита значительно снижает возможность восстановления утраченных функций. Поэтому поддержание когнитивного статуса пациента необходимо на всех этапах реабилитации.

Возникновение постинсультных КН зависит от ряда факторов:

- тяжесть инфаркта мозга и обширность очага;
- поражение так называемых «стратегических зон»;
- возраст;
- уровень образования и когнитивных функций до инсульта;
- коморбидные заболевания: АГ, сахарный диабет (СД), хроническая сердечная недостаточность и др.

Критичными зонами поражения головного мозга при инсульте для развития КН являются гиппокамп (у правой/левой – вербальные нарушения памяти, справа – невербальные), фронтальная кора, таламус, скорлупа и бледный шар.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) или хроническая недостаточность мозгового кровообращения – это медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения головного мозга, сопряженная с развитием диф-

фузных мелкоочаговых изменений мозговой ткани, обуславливающих нарастающее нарушение функций головного мозга.

В основе ДЭ лежит накопление ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, обусловленное повторяющимися ишемическими эпизодами в зонах кровоснабжения мелких пенетрирующих артерий и артериол, кровоснабжающих глубинные отделы полушарий мозга. Кроме ишемических эпизодов возможны дополнительные механизмы поражения (активация микроглии, апоптоз).

Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции может колебаться от изменений в отдельных нейронах, глиоцитах и волокнах белого вещества до инфарктов различной величины и локализации, что в итоге проявляется очаговыми изменениями головного мозга, диффузными изменениями белого вещества и церебральной атрофией.

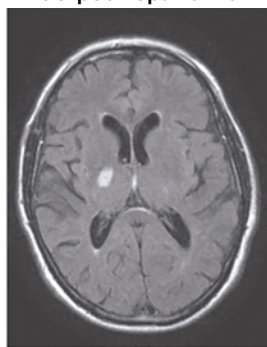
Критериями постановки диагноза ДЭ являются:

1. Наличие ФР.
2. Наличие жалоб, отражающих нарушение функционального состояния головного мозга.
3. Наличие клинических признаков органического поражения головного мозга.
4. Наличие объективных признаков КН по данным нейропсихологического обследования.
5. Наличие признаков поражения цереброваскулярного русла.
6. Наличие признаков структурных изменений мозгового вещества по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии.

Диагноз устанавливается при наличии трех и более признаков и установлении причинно-следственных связей.

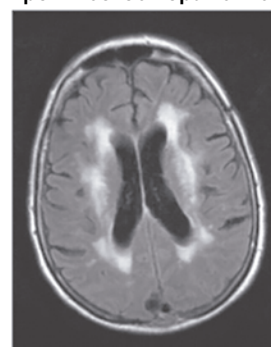
Вариантами развития гипоперфузии мозга являются острое поражение (лакунарный инсульт) или хроническое поражение (лейкоареоз) (рис. 2).

Острое поражение



Лакунарный инсульт

Хроническое поражение



Лейкоареоз

Рисунок 2. Варианты развития гиперфузии мозга

Концепция, повышающая возможность хороших результатов:

- Вовремя проведенный тромболизис либо эндоваскулярное лечение.
- Профилактика тромбозов вен.
- Компенсация ФР инсульта.
- Улучшение перфузии на макро- и микроуровнях.
- Рано начатая физическая реабилитация.
- Рациональное использование лекарственных средств, влияющих на метаболизм нервной ткани (нейрофармакология).

К общеизвестным ФР развития когнитивного снижения и деменции при ХИМ относят:

- Низкий уровень образования.
- Недостаточная физическая активность.
- Ожирение.
- Курение.
- АГ.
- СД.
- Депрессии.

Добавленные ФР – это:

- Высокая концентрация холестерина в плазме (>6,5 ммоль/л).
- Фибрилляция предсердий.
- Хроническая болезнь почек.

Сахарный диабет и когнитивные функции. Длительное время наличие хронической гипергликемии не связывалось с повреждением ткани мозга и развитием ДЭ, однако в настоящее время установлены сильные взаимосвязи между СД и деменцией, особенно у лиц пожилого возраста. Число

пациентов с СД увеличивается с возрастом, и также с возрастом увеличивается число пациентов с когнитивными расстройствами. Также увеличивается доля коморбидных пациентов с СД и инсультом в популяции.

Последние исследования показывают, что СД ассоциирован с КН и деменциями альцгеймеровского типа. Инсулиновая резистентность, сопровождающая СД, может вызывать дефицит эффектов инсулина в центральной нервной системе (ЦНС). Инсулин может оказывать нейропротективный эффект и положительно влиять на синтез ацетилхолина. Но гиперинсулинемия, входящая в структуру инсулиновой резистентности, тем не менее, ассоциирована с недостатком эффектов инсулина в ЦНС вследствие нарушенного проникновения инсулина через гематоэнцефалический барьер. Некоторые другие исследования показывают, что инсулин может ускорять развитие болезни Альцгеймера за счет усиления тау-фосфорилирования и метаболизма бета-амилоида. Асимптомность ишемических поражений белого вещества головного мозга у пациентов с СД могут понижать возрастной порог развития КН. Немаловажную роль в развитии КН при СД имеют изменения в сосудистой стенке, сопровождающиеся гипоперфузией и хронической циркуляторной гипоксией. СД ассоциирован с воспалительными изменениями в сосудистой стенке и ткани мозга, активацией лимфоцитарной и

макрофагальной активности, что приводит к эндотелиопатии, повышению тромбогенного потенциала сосудистой стенки и появлению множественных малых глубинных инфарктов, которые в свою очередь ассоциированы с риском развития деменций альцгеймеровского типа или смешанной деменции.

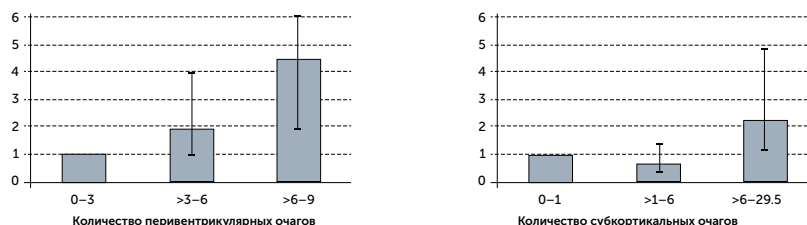
Болезнь малых сосудов. В последнее десятилетие в клинической медицине появился и исследуется клиничко-радиологический феномен, получивший название «болезнь мелких сосудов» – small vessel disease. Болезнь мелких сосудов является системным заболеванием, которое проявляется поражением различных органов, но чаще всего основной мишенью этой патологии является головной мозг, из-за чего болезнь церебральных мелких сосудов (БЦМС) выделена в отдельное понятие. Данный термин объединяет клинические, радиологические, биохимические признаки поражения перфорантных артерий, артериол, венул и капилляров, которые являются элементами кровоснабжения глубоких структур головного мозга. БЦМС является причиной 45% деменций, около 20% всех инсультов (из них 25% – лакунарные), а 20% всех ишемических инсультов являются инвалидизирующими.

Американская кардиологическая ассоциация и Американская ассоциация инсульта (AHA/ASA) выделяют группу так называемых бессимптомных ЦВЗ – Silent Cerebrovascular Diseases, к которым относят бессимптомный церебральный инфаркт. Примерно 25% лиц старше 80 лет имеют один бессимптомный или «немой» церебральный инфаркт, а в целом их распространенность в 5 раз выше, чем инсультов с клиническими проявлениями.

Риски развития КН при бессимптомных церебральных инфарктах представлены на рисунке 3.

Нейропротекция – направление в терапии ишемического поражения головного мозга, при кото-

	Риск развития деменции (ОШ, 95% ДИ)	Риск развития болезни Альцгеймера (ОШ, 95% ДИ)
«Немые» инфаркты мозга (стратифицированные по полу, возрасту и образованию)	2,3 (1,1 – 4,7)	2,6 (1,2 – 5,7)
«Немые» инфаркты мозга (стратифицированные по МРТ-находкам)	2,0 (0,9 – 4,4)	2,6 (1,1 – 6,0)



Vermeer S et al. NEJM 2003; 348: 1215222

Рисунок 3. Риски развития когнитивных нарушений

ром защитный эффект развивается за счет блокирования механизмов повреждения нейронов, глии, сосудов головного мозга и/или стимулирования защитных механизмов.

Область ишемии представляет собой очаговую зону, содержащую необратимые повреждения нейронов, окруженную зоной ишемической «полутени», где нейроны имеют функциональные нарушения, которые пока не оформлены как структурные. При благоприятных условиях (восстановление кровотока, своевременная энергокоррекция и нормализация метаболизма) нейроны в этой зоне могут восстановить свои функции. Основная цель стратегии нейропротекции состоит в том, чтобы вмешаться в события ишемического каскада, заблокировать звенья патологического процесса, предотвратив гибель нервных клеток в зоне ишемической полутени и расширив «терапевтическое окно» для реперфузионной терапии.

Основными принципами нейрореабилитации при церебральном инсульте являются раннее начало, мультидисциплинарный подход, обоснованность и комплексность проводимых мероприятий, преемственность, а также максимальная вовлеченность в реабилитационный процесс самого пациента. В настоящее время профилактика повторных инсультов имеет несколько направлений: не-

медикаментозное (коррекция ФР и образа жизни), медикаментозное (антигипертензивная, антитромботическая, гиполипидемическая терапия) и хирургические методы лечения.

Для устранения диспропорции между энергетической потребностью и трофическим обеспечением головного мозга возможно либо уменьшить потребность, либо увеличить обеспечение. Результаты уменьшения энергетического дефицита путем применения производных ГАМК, ГОМК или бензодиазепинов оказались недостаточно эффективными. Для активного поддержания процессов нейропротекции и нейропластичности необходимы трофотропные вещества – антигипоксанты; реопозивные и нейротрофические.

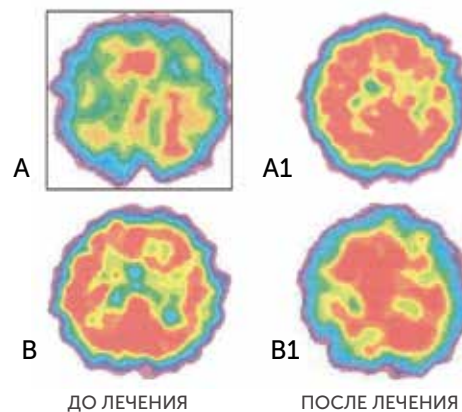
Наиболее перспективными при лечении гипоксии представляют собственно антигипоксанты, предупреждающие/устраняющие нарушения, вызванные в организме кислородной недостаточностью, т.е. обладающие противогипоксическим действием и способствующие нормализации обменных процессов в тканях. С позиций мультимодальной терапии представляет интерес этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол® и Мексидол ФОРТЕ 250), занимающий особое положение, поскольку, модулируя разные звенья свободнорадикальных процес-

сов в биомембранах и внутри клетки, данное лекарственное средство не проявляет свойств прооксидантов, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов. Мексидол® – оригинальный антиоксидант, антигипоксикант и мембранопротектор, который состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: этилметилгидроксипиридина и сукцината, сочетание которых обуславливает его мультимодальные свойства. Мексидол® вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением образования АТФ и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и стабилизирует клеточные мембраны. Ценность Мексидола состоит в том, что кроме прямого влияния на процессы, происходящие в цикле Кребса, Мексидол® обладает мультимодальным действием, в частности, положительным влиянием на состояние реологических свойств крови и агрегационную способность тромбоцитов. Ряд исследований указывают на антиатерогенное действие Мексидола, развивающееся за счет способности тормозить перекисное окисление липидов и оказывать протективное действие на локальные сосудистые механизмы атерогенеза.

Основные эффекты Мексидола – антиоксидантный, антигипоксикантный, мембранопротекторный и нейротрофический, а также уменьшение глутаматной эксайтотоксичности. Благодаря их сочетанию, Мексидол® оказывает ноотропный, антиамнестический, анксиолитический и другие эффекты. Мексидол® не только реализует антиоксидантные и антигипоксикантные свойства в зоне ишемии, но также снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простаглицлин/тромбоксан А₂, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной

■ Минимальная перфузия
■ Максимальная перфузия
■ Неравномерное снижение перфузии (до лечения)

корковые отделы (А)
перивентрикулярно (В)



Мексидол® способствует улучшению перфузионных характеристик мозга при хронических ЦВЗ, развившихся на фоне атеросклероза, в том числе в сочетании с умеренной артериальной гипертензией.

З.А. Суслина, М.М. Танащян, Т.Н. Федорова, И.Н. Смирнова
Научно-исследовательский институт неврологии РАМН, Атмосфера. Нервные болезни. 2006

Рисунок 4. Эффективность Мексидола в терапии перфузионных нарушений

агрегации тромбоцитов, активирует иммунную систему организма.

Преимуществами Мексидола являются сочетание широты терапевтического эффекта с высоким профилем безопасности, отсутствие седативного, миорелаксирующего, стимулирующего действия.

Результатами проведенных исследований доказано, что Мексидол® способствует улучшению перфузионных характеристик мозга при хронических ЦВЗ, развившихся на фоне атеросклероза, в том числе в сочетании с умеренной АГ (рис. 4).

Эффективность Мексидола у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной патологией продемонстрирована в ряде клинических исследований, одним из которых является международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (исследование МЕМО). Исследование было проведено в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан. В исследовании участвовали 318 пациентов с ХИМ, в возрасте от 40 до 90 лет.

В качестве **первичного критерия эффективности** было выбрано среднее значение изменения балла по шкале MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) на этапе завершения па-

циентом исследования по сравнению с исходным уровнем.

В качестве **вторичных критериев эффективности** использовались:

- шкала MoCA (Оценка когнитивных функций);
- тест замены цифровых символов (Оценка когнитивных функций);
- субъективная шкала оценки астении MFI-20 (Оценка выраженности астенического синдрома);
- шкала тревоги Бека (Оценка уровня тревоги);
- шкала вегетативного статуса Вейна (Оценка вегетативных нарушений);
- шкала оценки равновесия и ходьбы Тинетти (Оценка двигательной активности);
- опросник для оценки качества жизни пациента SF-36 (Оценка качества жизни пациентов);
- шкала общего клинического впечатления CGI (*англ.*: Clinical Global Impression Scale).

Безопасность терапии оценивалась на основании наличия и тяжести нежелательных явлений (НЯ), регистрируемых в ходе исследования.

Схема исследования включала Визит 0 (период скрининга не более 7 дней), Визит 1 (начало парентеральной терапии), Визит 2 (завершение парентеральной терапии), Визит 3 (телефонный кон-

такт), Визит 4 (завершение 1-го месяца таблетированной терапии), Визит 5 (завершающий визит). После проведения клинико-нейропсихологического исследования в соответствии с протоколом больные 1-й группы получали Мексидол® внутривенно по 500 мг в 100-200 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, далее назначался Мексидол® ФОРТЕ 250 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 дней. Больные 2-й группы в аналогичном режиме получали плацебо.

Все пациенты на протяжении предшествующего месяца получали в неизменных дозах и комбинациях препараты базисной терапии (антиагреганты, антигипертензивные, гиполипидемические и прочие средства) (рис. 5).

Группы были сопоставимы по исходным характеристикам пациентов (табл. 1).

Статистически значимые изменения баллов по шкале MoCA на этапе завершения исследования пациентом (Визит 5) были выявлены при сравнении динамики между 1-й и 2-й группами ($p < 0,000001$, t-критерий для независимых выборок). По результатам исследования первичной конечной точки динамика теста MoCA между скрининговым и завершающим визитами в 1-й группе составила $4,22 \pm 2,59$ балла, во 2-й группе – $2,17 \pm 2,20$ балла (среднее значение разности между группами 2,05 балла). Нижняя граница 95%-го доверительного интервала для разности средних является положительной величиной 1,51, что свидетельствует о превосходящей эффективности терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 над плацебо.

Далее на фоне длительной последовательной терапии была отмечена нарастающая положительная динамика в 1-й группе (рис. 6). Во 2-й группе по завершении исследования медиана абсолютного значения не достигла показателей нормы при оценке по шкале MoCA, различия между группами статистически значимы ($p = 0,000$) (рис. 7).



Федин А.И., Захаров В.В., Танамян М.М. с соавт. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2021; 121(11): 7–16.

Рисунок 5. Дизайн исследования «МЕМО» (15 клинических центров)

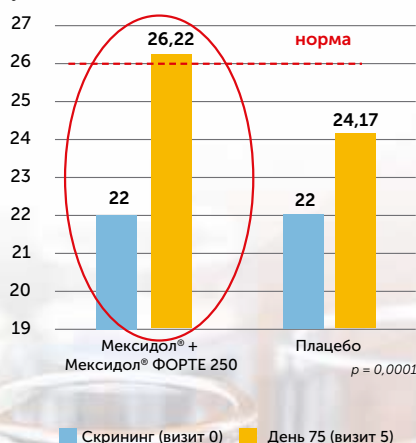
Таблица 1. Популяция исследования, сопоставимость групп. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Мексидол (n = 159)	Плацебо (n = 159)	Всего (n = 318)
Возраст, годы (Mean±SD)	60,1±9,9	60,7±9,1	60,4±9,5
ИМТ, кг/м ² (Mean±SD)	28,5±4,6	28,4±4,5	28,5±4,5
Пол, n (%)			
Мужской	40 (25,2)	38 (23,9)	78 (24,5)
Женский	119 (78,8)	121 (76,1)	240 (75,5)
Раса, n (%)			
Европеоидная	149 (93,7)	151 (95,0)	300 (94,3)
Монголоидная	10 (6,3)	8 (5,0)	18 (5,7)

Группы были сопоставимы по исходным характеристикам пациентов

Применение длительной последовательной терапии Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 способствует нормализации когнитивных функций у пациентов

Динамика оценки когнитивных функций у обследованных больных (шкала MoCA, баллы)



Достоверное улучшение и нормализация когнитивных функций к концу длительной последовательной терапии Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 (75-й день): +4,22±2,59 балла по шкале MoCA с суммарным баллом 26,22 - НОРМА (vs 2,17±2,20 балла в группе Плацебо и суммарный балл 24,17 – когнитивные нарушения)

Среднее значение разности (отличия) между группами: 2,05 балла.

Рисунок 6. Первичная конечная точка (MoCA)

Изменения при оценке по шкале астении MFI-20 оценивались по результатам, полученным на Визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите рандомизации (Визит 1). Средние значения абсолютной динамики баллов по шкале астении MFI-20 на Визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили $-8,33 \pm 12,68$ балла в 1-й группе и $-4,80 \pm 11,42$ балла во 2-й группе, различия между группами статистически значимы ($p=0,010$). Было выявлено, что статистически достоверные различия между группами при сравнении средних значений абсолютной динамики по шкале астении MFI-20 отмечаются уже с Визита 4 (спустя 1 мес. таблетированной терапии). Также отмечается нарастающая положительная динамика при оценке по данной шкале на фоне длительной последовательной терапии.

Изменения при оценке по шкале тревоги Бека оценивались по результатам, полученным на Визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите рандомизации (Визит 1). Несмотря на то, что пациенты, включенные в исследование, характеризовались незначительным уровнем тревоги, статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики по шкале тревоги Бека отмечаются уже с Визита 2 (завершение парентеральной терапии). Также отмечается нарастающая положительная динамика при оценке по шкале тревоги Бека на фоне длительной последовательной терапии. Медианы абсолютной динамики баллов по шкале тревоги Бека на Визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили $-3,00$ [$-8,00$; $-1,00$] балла в 1-й группе и $-1,00$ [$-4,00$; $1,00$] балла во 2-й группе, различия между группами статистически значимы ($p=0,000$).

Изменения при оценке по шкале равновесия и ходьбы Тинетти оценивались по результатам, полученным на Визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на Визите 1. Статистически досто-

верные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики отмечаются уже с Визита 2 (завершение парентеральной терапии). Медианы абсолютной динамики баллов по шкале Тинетти на Визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили $3,00$ [$1,00$; $5,00$] балла в 1-й группе и $1,00$ [$0,00$; $4,00$] балла во 2-й группе. Различия между группами статистически значимы ($p=0,000$). Таким образом, отмечается нарастающая положительная динамика при оценке по шкале Тинетти на фоне длительной последовательной терапии.

Динамика при оценке по шкале общего клинического впечатления (CGI) оценивалась по результатам, полученным на Визитах 2 и 5, по сравнению с результатами, полученными на Визите 1. При оценке по шкале CGI установлены статистически достоверные различия между группами.

Таким образом, статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики, уже начиная с Визита 2 (завершение парентеральной терапии), отмечаются при оценке по шкале MoCA, шкале тревоги Бека, шкале равновесия и ходьбы Тинетти, а также статистически достоверные различия между группами отмечаются при оценке по шкале CGI. Статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики, уже начиная с Визита 4 (спустя 1 мес. таблетированной терапии), отмечаются при оценке по тесту замены цифровых символов, опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья). В эти же сроки отмечаются статистически достоверные различия между группами при сравнении средних значений абсолютной динамики при оценке по шкале MFI-20. Статистически достоверные различия между группами при сравнении медиан абсолютной динамики при оценке по опроснику Вейна отмечались на Визите 5. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе длительной последовательной терапии препаратами Мексидол®

и Мексидол® ФОРТЕ 250 по сравнению с плацебо.

Статистически значимых различий между сравниваемыми группами в отношении риска возникновения НЯ выявлено не было.

Таким образом, клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость позволяют рекомендовать длительную последовательную терапию препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в повседневной практике для лечения пациентов с ХИМ, в качестве средства патогенетической терапии когнитивных, эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений.

Ранее было показано, что физическая активность связана со снижением риска деменции. Согласно последней версии рекомендаций по профилактике КН и деменции ВОЗ от 2019 г., регулярная физическая активность может рекомендоваться взрослым лицам с нормальным состоянием когнитивных функций в целях сокращения риска когнитивного снижения. Результаты исследований свидетельствуют, что повышение физической активности у пожилых людей с умеренными КН сочетается с замедлением прогрессирования КН.

С целью восстановления двигательной функции целесообразна экспертная ее оценка и использование целого комплекса физических методик в зависимости от степени моторного дефекта и общего состояния пациента, таких как:

- *лечебная физкультура* (лечение положением; индивидуальные и групповые занятия с включением комплекса изометрических, изотонических, изокинетических упражнений; обучение правильной ходьбе; тренировки с формированием координации (симметричные тренировки, тренировки с использованием зеркала, тренировки с изменением характеристик опоры); фитнес; роботомеханотерапия с использованием настольных тренажеров для кистей и пальцев, специальных устройств для

снижения мышечного тонуса; кинезиотерапия; тренажеры; использование технологий с виртуальной реальностью);

- *физиотерапия* (тепло на паретичные конечности при гипертонусе мышц, массаж сегментарных зон, избирательный и точечный массаж паретичных конечностей, мануальные методики, иглорефлексотерапия);
- *аппаратная физиотерапия* – возможна только после адаптации больного и стабилизации состояния, а также консультации кардиолога.

Некоторые исследования показывают, что медитация (как умение уменьшить степень возбуждения) может изменить структуру головного мозга человека. Например, Сара Лазар, нейробиолог из Гарвардского университета, установила, что у группы людей, практикующих медитацию в течение двух месяцев, увеличилась толщина коры в гиппокампе – части мозга, которая контролирует обучение и память и играет роль в регуляции

эмоций, а значит это стимулирует процессы нейрореабилитации.

Также лучшими помощниками нейропластичности следует считать мотивацию и заинтересованность. Чем больше стараний вы прилагаете, тем заметнее изменения.

Основные итоги вышесказанного следующие:

- Сосудистые пациенты – коморбидны.
- Основа развития когнитивных нарушений сочетание прогрессирующей паренхиматозной гидроцефалии (микростолостные образования) и дегенеративных процессов.
- Основные цели стратегии нейрореабилитации:
 - ✓ воздействие на основные факторы риска с целью уменьшения прогрессирования паренхиматозной гидроцефалии;
 - ✓ обеспечение нейропластичности (лекарственное и изменение образа жизни);

✓ *посильная интеллектуальная нагрузка.*

Таким образом, когнитивная реабилитация ХИМ должна быть комплексной, включающей медикаментозную терапию, основанную на устранении выявленных факторов сердечно-сосудистого риска и патобиохимических процессов, протекающих в головном мозге, и направленной на предупреждение прогрессирования заболевания. Всем этим требованиям отвечает препарат Мексидол®, который рекомендуется назначать в виде длительной и последовательной терапии: начать терапию с парентерального введения препарата в дозе 500 мг внутривенно или внутримышечно в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол® ФОРТЕ 250 – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 60 дней.

*Подготовила
Супрун Э.В. – д.м.н., профессор,
Институт неврологии, психиатрии
и наркологии НАМН Украины,
г. Харьков*

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-62-70>

Бессонница: факторы риска, половозрастные особенности и подходы к терапии



Н.В. Пизова¹, А.В. Пизов², И.Н. Соловьев¹

¹Ярославский государственный медицинский университет, Россия, Ярославль

²Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского, Россия, Ярославль

Бессонница – это распространенное клиническое состояние, характеризующееся трудностями засыпания или поддержания сна, сопровождающееся такими симптомами, как раздражительность или утомляемость во время бодрствования. Бессонница часто подразделяется на подтипы по преобладающему симптому. Бессонница является фактором риска развития других соматических и психических расстройств, таких как цереброваскулярные заболевания, гипертония, сахарный диабет, депрессия, и вызывает увеличение расходов на здравоохранение. Учитывая двунаправленную связь развития бессонницы и других соматических и психических заболеваний, возможно использовать термин «коморбидная бессонница». Этиология и патофизиология бессонницы включают генетические, экологические, поведенческие и физиологические факторы. Целями лечения бессонницы являются улучшение количественных и качественных аспектов сна, уменьшение дистресса и беспокойства, связанных с плохим сном, и улучшение дневной функции. Эффективные методы лечения бессонницы включают поведенческие, когнитивные и фармакологические вмешательства. Простые поведенческие вмешательства возможны в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, но отсутствие обучения этим методам ограничивает их использование. Среди фармакологических вмешательств больше всего доказательств существует для препаратов-агонистов бензодиазепиновых рецепторов, хотя постоянные опасения сосредоточены на их безопасности по сравнению с умеренной эффективностью. В качестве снотворных используются различные «натуральные» и безрецептурные препараты, например, на основе мелатонина. По возможности следует использовать поведенческие методы лечения, а лекарства следует ограничивать минимальными необходимыми дозой и продолжительностью.

Ключевые слова: бессонница, факторы риска, половозрастные особенности, коморбидность, терапия.

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов А.В., Соловьев И.Н. Бессонница: факторы риска, половозрастные особенности и подходы к терапии. Медицинский совет. 2022;16(11):62–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-62-70>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomnia: risk factors, sex- and age-specific features, and therapeutic approaches

Nataliia V. Pizova¹, Aleksandr V. Pizov², Igor N. Solovyov¹,

¹Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

²Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Insomnia is a common clinical condition characterized by difficulty initiating or maintaining sleep, accompanied by symptoms such as irritability or fatigue during wakefulness. Insomnia is often divided into subtypes based on the prevailing symptom. Insomnia is a risk factor for developing other somatic and mental disorders such as cerebrovascular diseases, hypertension, diabetes mellitus, depression, and causes increased healthcare costs. Given the bidirectional association of insomnia with the development of other somatic and mental diseases, the term “comorbid insomnia” may be used. The etiology and pathophysiology of insomnia involve genetic, environmental, behavioural, and physiological factors. The goals of insomnia treatment are to improve quantitative and qualitative aspects of sleep, to reduce the distress and anxiety associated with poor sleep, and to improve day- time function. Efficacious treatments for insomnia include behavioural, cognitive, and pharmacological interventions. Simple behavioural interventions may be provided in primary care facilities, but lack of training in these techniques limits their use. Among pharmacological interventions, the most evidence exists for benzodiazepine receptor agonist drugs, although on-going concerns focus on their safety as compared to modest efficacy. Different “natural” and OTC drugs are used as sleeping medications, for instance melatonin-based drugs. Behavioural treatments should be used whenever possible, and drugs should be limited to the lowest necessary dose and shortest necessary duration.

Keywords: insomnia, risk factors, sex- and age-specific features, comorbidity, therapy.

For citation: Pizova N.V., Pizov A.V., Solovyov I.N. Insomnia: risk factors, sex- and age-specific features, and therapeutic approaches. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(11):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-62-70>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Бессонница, кратковременная или хроническая, является распространенным состоянием, проблемой общественного здравоохранения и одной из наиболее повсеместных жалоб в медицинской практике. Бессонница – это заболевание, при котором возникает проблема с качеством или количеством сна. Согласно диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (5-е изд.), трудности с засыпанием, с поддержанием сна и частые пробуждения или проблемы с возвращением ко сну после пробуждения были описаны как основные симптомы бессонницы¹. Согласно международным исследованиям, распространенность бессонницы составляет от 2,3 до 25,5 % [1]. Тем не менее годовая заболеваемость составляет 30,7 % [2]. Хотя точные оценки различаются, многочисленные популяционные исследования в разных странах постоянно обнаруживают, что примерно одна треть взрослых (>18 лет) сообщают о неудовлетворенности своим сном и, по крайней мере, об одном симптоме бессонницы [3, 4].

Время бессонницы в Соединенных Штатах было подробно охарактеризовано в 2008–2009 гг. в рамках Американского исследования бессонницы, общенационального опроса более 10 000 участников национального плана здравоохранения [5–7]. Более половины взрослых имели проблемы со сном, а 22,1 % соответствовали диагностическим критериям бессонницы согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам. По результатам исследований в США показано, что заболеваемость бессонницей увеличивается [8]. Согласно данным Национального опроса о состоянии здоровья, нескорректированная распространенность бессонницы или проблем со сном увеличилась на 8 % за

10 лет, с 17,5 % (37,5 млн взрослых) в 2002 г. до 19,2 % (46,2 млн взрослых) в 2012 г. [8]. Данные обзора медицинского обслуживания показали, что количество посещений врачей по поводу бессонницы увеличилось на 13 % за 10 лет, с 4,9 млн посещений в 1999 г. до 5,5 млн посещений в 2010 г. [9]. Рост бессонницы также был отмечен в Канаде, где данные, собранные с помощью аналогичной методологии, показали увеличение числа взрослых с симптомами бессонницы с 13,4 % в 2002 г. до 23,8 % в 2015 г. [10].

Наиболее распространенным симптомом были трудности с поддержанием сна (61 %), за которыми следовали ранние утренние пробуждения (2,2 %), трудности с засыпанием (7,7 %) и невозможность восстанавливающий сон (25,2 %) [7]. Общая распространенность бессонницы среди работающих людей составляла 23,2 % [6]. Приблизительно от 30 до 40 % взрослых в Соединенных Штатах сообщают о симптомах бессонницы в какой-то момент года [11]. Кратковременная бессонница имеет предполагаемую распространенность в 9,5 % в Соединенных Штатах, но примерно 1 из 5 случаев кратковременной бессонницы переходит в хроническую бессонницу, которая может сохраняться в течение многих лет [12]. В продольных исследованиях бессонница продолжалась у 40–70 % пациентов в течение 4 лет [13–15]. Прямые и косвенные затраты, связанные с бессонницей, согласно исследованиям, достигают 100 млрд долл. в год только в Соединенных Штатах [16].

Определение бессонницы

В основе диагностики бессонницы лежат преобладающие жалобы на неудовлетворенность продолжительностью или качеством сна в сочетании с дневными нарушениями. Оперативные описания этой клинической картины были предоставлены различными научными организациями и постепенно адап-

тировались с течением времени.

По Международной классификации болезней сна 2-го пересмотра 2005 г. бессонница делилась на первичную и вторичную, причем в классификации первичной бессонницы имелось несколько подтипов [17]:

- адаптационная;
- психофизиологическая;
- идиопатическая;
- обусловленная неадекватной гигиеной сна.

Первичная бессонница, как выяснилось, могла иметь как внутренние, так и внешние этиологические провоцирующие факторы, но она не была обусловлена другим заболеванием. Вторичная бессонница определялась, если ее причинами были другие психические или соматические заболевания, другие расстройства сна или злоупотребление психоактивными веществами. Но уже в Международной классификации болезней сна 3-го пересмотра (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) 2014 г. решено было отказаться от деления бессонницы на первичную и вторичную и на подтипы [18]. В классификации осталось всего 3 типа бессонницы:

- острая;
- хроническая;
- неуточненная.

Последнее издание (ICSD-3) отличается от предыдущих тем, что в нем не проводится различие между подтипами бессонницы, а «бессонница» определяется как самостоятельное расстройство, независимо от причины или сопутствующих заболеваний [18]. Кроме того, проводится различие между хронической бессонницей, кратковременной бессонницей и другими вариантами бессонницы. Объем этого обзора ограничен обсуждением хронического расстройства сна, которое в основном определяется как жалоба на постоянные трудности со сном, которые присутствуют несмотря на достаточные возможности для сна и приводят к нарушению дневного функционирования [18].

¹ American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA: APA; 2013. Available at: <https://med-mu.com/wp-content/uploads/2018/08/American-Psychiatric-Association-Diagnostic-and-statistical-manual-of-mental-disorders--DSM-5-American-Psychiatric-Association-2013.pdf>.

Международная классификация нарушений сна 3-го пересмотра [18] выделяет более 80 нозологических форм нарушений сна, которые объединены в группы:

1. Инсомнии.
2. Нарушения дыхания во сне.
3. Гиперсомнии центрального происхождения.
4. Нарушения движений во сне.
5. Нарушение сна неуточненное или связанное с факторами окружающей среды.
6. Соматические и неврологические расстройства, связанные со сном.

Острая (синонимы: кратковременная, адаптационная, ситуационная) инсомния – расстройство сна, характеризующееся, как и хроническая инсомния, нарушением инициации и/или поддержания сна в сочетании с утратой дневной активности, но ограниченное по продолжительности 3 мес. в соответствии с классификациями нарушений сна Международной классификации нарушений сна (ICSD-3) [18]. В этиологии острой инсомнии важнейшее значение придается стрессовым факторам, провоцирующим манифестацию нарушений сна.

Бессонницу классифицируют как хроническую, если она сохраняется не менее 3 мес. и возникает не менее трех раз в неделю [18, 19].

В ряде исследований сообщалось об эпизодических нарушениях сна примерно у одной трети различных групп населения, хотя объективное определение эпизодических нарушений сна (относительно продолжительности, частоты и тяжести) недоступно, что, возможно, способствует вариабельности в исследованиях [20–22].

В дополнение к краткосрочным и хроническим классификациям бессонницу также можно разделить на подтипы (фенотипы) в зависимости от времени возникновения нарушений сна [23]. Основными категориями являются трудности с засыпанием (бессонница с началом сна), трудности с поддержанием сна (бессонница поддержания сна), ранние утренние пробужде-

ния в сочетании с невозможностью снова заснуть (терминальная бессонница) и комбинированная бессонница (более одной из этих категорий) [24]. Кроме того, бессонница с объективной короткой продолжительностью сна (<6 ч по данным полисомнографии) также была идентифицирована как важный фенотип [25].

Половозрастные особенности бессонницы

Физиология сна меняется с возрастом. На протяжении всей жизни происходят некоторые изменения как в архитектуре сна, так и в его параметрах [26].

У детей проблемы со сном представляют собой важную медицинскую проблему, которую врачи часто решают в клинических условиях. Доля детей с проблемами сна колеблется от 11 до 40 % [27, 28]. Известно, что проблемы со сном у детей сильно нарушают их умственную деятельность после пробуждения и связаны со снижением дневных когнитивных функций и успеваемости в школе [29, 30]. Кроме того, известно, что проблемы со сном проявляются в виде когнитивных поведенческих изменений (например, капризность, снижение толерантности и трудности с поддержанием внимания), которые напоминают признаки и симптомы синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) [31]. Проблемы со сном, скорее всего, связаны с поведенческими факторами (например, неспособностью к самоуспокоению, беспокойством и нарушением общения) и с нарушениями циркадного цикла «сон – бодрствование», которые связаны с аномально низким уровнем мелатонина [32, 33].

Хотя общая распространенность бессонницы среди работающих людей составляла 23,2 %, она была значительно выше у женщин, чем у мужчин (27,1 % против 19,7 %; $p = 0,001$) [6]. Женщины старше 45 лет в 1,7 раза чаще страдают бессонницей, чем мужчины [34]. Более высокая распространенность бессонницы у женщин начинается в

подростковом возрасте и особенно высока в период менопаузы [11]. Помимо женщин, бессонница чаще встречается у пожилых людей, лиц с низким социально-экономическим статусом, а также слабым здоровьем или низким качеством жизни (КЖ) [34].

Переход к менопаузе ежегодно переживает 1,5 млн женщин и часто сопровождается неприятными симптомами, в т.ч. вазомоторными, бессонницей, утомляемостью и болью в суставах [35]. Качество сна обычно ухудшается с возрастом, а менопауза, по-видимому, добавляет к этому постепенному процессу дополнительные проблемы. Женщины жалуются на большее количество проблем со сном, когда они вступают в менопаузальный переход [36]. Они сообщают о проблемах со сном примерно в два раза чаще, чем мужчины [37]. Женщины в переходной менопаузе обычно жалуются на плохое качество сна, недостаточное количество сна, ночные пробуждения и апноэ. Нарушения сна часто начинаются во время менопаузального перехода, и их распространенность увеличивается в постменопаузальном периоде жизни [38]. Дальнейшее ухудшение качества сна сопряжено с гормональными изменениями, связанными с менопаузальным переходом и старением, помимо изменения уровня гормонов. Одни только гормональные изменения вряд ли могут дать полное объяснение взаимосвязи между нарушениями сна и менопаузой. С этой концепцией согласуется тот факт, что гормоны не всегда эффективны в лечении проблем со сном в среднем возрасте и старше [39]. Хронические нарушения гигиены сна и расстройства настроения еще больше усугубляют проблемы со сном [40].

Анализ восьмилетних данных более чем от 3 000 женщин в исследовании женского здоровья по всей стране показал, что ночные пробуждения были наиболее распространенным типом проблем со сном [41]. Продольные данные ис-

следования SWAN показали, что женщины с умеренными и сильными приливами (6–14 дней в течение двух недель) почти в три раза чаще страдают от частых ночных пробуждений по сравнению с женщинами без приливов [42].

Население пожилых людей продолжает быстро увеличиваться. К 2050 г. число пожилых людей (в возрасте 60 лет и старше) в мире впервые в истории превысит число молодых людей (в возрасте до 15 лет)². Одним из наиболее распространенных нарушений сна у пожилых людей является бессонница [43, 44]. До 50 % пожилых людей жалуются на трудности с засыпанием или поддержанием сна [45]. Распространенность бессонницы выше у пожилых людей, чем у более молодого населения [46]. Общая распространенность симптомов бессонницы колеблется от 30 до 48 % у пожилых людей [34, 45]. Повышенная распространенность хронических состояний в более позднем возрасте может объяснить большинство симптомов бессонницы у пожилых людей, в то же время от 1 до 7 % бессонницы в более позднем возрасте возникает независимо от хронических заболеваний [47, 48]. Уровни мелатонина снижаются с возрастом и достигают уровней, сходных с дневными концентрациями, что может способствовать увеличению распространенности нарушений сна с возрастом [49].

Бессонница и коморбидность

Бессонница часто вызывает функциональные нарушения и ускоряет развитие других физических и психических заболеваний [50]. Кроме того, исследования показали, что бессонница может быть важным фактором риска возникновения психических расстройств, таких как депрессия, тревога и злоупотребление психоактивными веществами³.

Наблюдательные исследования и экспериментальные данные полностью подтверждают наличие тесной связи между нарушениями сна и артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и/или ожирением [51]. Недостаток сна был связан с плохими исходами при многих болезненных состояниях, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, рак, гипертонию и диабет [52]. Эпидемиологические исследования связывают симптомы бессонницы с развитием других заболеваний, включая диабет 2-го типа, деменцию, инсульт и хроническое заболевание почек [53–56]. Также бессонница является фактором риска развития артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности [57, 58].

Более того, есть существенные доказательства того, что плохой сон является фактором высокого риска инсульта и ведет к усугублению болезненного состояния [59, 60]. Постинсультная бессонница – это осложнение, связанное с инсультом, и это один из наиболее часто встречающихся типов нарушений сна. Сообщалось, что от 37 до 59 % пациентов, перенесших инсульт, страдают бессонницей [60]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что постинсультная бессонница является одним из основных факторов риска повторного инсульта и может быть напрямую связана со смертностью от инсульта [61].

Бессонница оказывает двунаправленное воздействие на сопутствующие психические расстройства, особенно депрессию [62]. Бессонница является значимым предиктором последующего возникновения психических расстройств, включая депрессию, тревогу и употребление алкоголя [63]. В метаанализе С. Baglioni et al. показали, что у людей с бессонницей

повышен риск развития большого депрессивного расстройства [64].

Около 90 % пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) сообщают о проблемах со сном [65]. Хотя нарушения сна являются частью диагностических критериев БДР и генерализованного тревожного расстройства, бессонница также возникает как сопутствующее расстройство, ухудшающее прогноз расстройства настроения [62]. В одном из первых исследований связи между бессонницей и психическими расстройствами у 40 % пациентов с бессонницей было психическое расстройство, чаще всего тревожное (24 %) или депрессия (14 %) [66]. Результаты метаанализа 34 проспективных когортных исследований показали, что бессонница более чем в два раза повышает риск развития депрессии [67]. Это подтверждается новыми данными исследования Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, в котором улучшения сна происходили независимо от ремиссии БДР [65]. Также выявлено, что бессонница увеличивает риск самоубийства у пациентов с депрессией [68].

Бессонница возникает у 30–65 % пациентов с хроническими симптомами черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [69]. У пациентов с легкой ЧМТ бессонница, по-видимому, связана с такими осложнениями ЧМТ, как посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия и хроническая боль [69]. Недавнее исследование выявило влияние нарушений сна на общее функционирование у взрослых с легкой ЧМТ [70]. Функциональные нарушения были самыми высокими среди лиц с бессонницей и коротким сном (43–79 %), за которыми следовали наличие только бессонницы (33–64 %), наличие только короткого сна менее 6 ч (29–33 %). Взаимосвязь между качеством сна и общим функционированием также была двунаправленной:

² United Nations Department of Economics and Social Affairs: Population Division. World population ageing: 1950–2050. Available at: https://books.google.ru/books/about/World_Population_Ageing_1950_2050.html?id=63u3-AIAAJ&redir_esc=y.

³ Committee on Sleep Medicine and Research BoHSP. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Washington (DC): National Academies Press; 2006. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669438>.

более выраженные нарушения сна были связаны с более выраженным функциональным ухудшением спустя месяцы, и наоборот. Это свидетельствует о том, что раннее выявление и лечение нарушений сна может как выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом, так и улучшить восстановление после ЧМТ [70].

Хотя многочисленные механизмы могут способствовать развитию нарушений сна при ЧМТ [71], некоторые исследования показывают, что ЧМТ связана с нарушением мелатонина [72].

Употребление алкоголя и бессонница имеют сложную взаимосвязь. Распространенность бессонницы при алкогольной зависимости оценивается от 36 до 91 % [73]. Хроническая бессонница увеличивает риск рецидива алкоголизма [19]. Приблизительно от 15 до 30 % людей сообщают, что пьют, чтобы справиться с бессонницей [74]. Пациенты с алкогольной зависимостью сообщают о широком спектре нарушений сна, особенно о бессоннице. Подсчитано, что от 36 до 91 % пациентов с алкогольной зависимостью испытывают нарушения сна как во время активного использования, так и на стадии отмены [75–78].

Хроническая боль тесно связана со сном, недостаточным по продолжительности или качеству, например, при нарушениях сна. Более того, связь между болью и сном является двунаправленной: боль может нарушать сон, а короткий или нарушенный сон, в свою очередь, снижает болевой порог и усиливает спонтанную боль [79]. Эпидемиологические исследования показали, что плохое качество сна и недостаточная продолжительность сна являются факторами риска развития хронической боли [80]. Кроме того, имеются убедительные доказательства того, что короткий или нарушенный сон может вызывать гипералгезию (т.е. повышенную чувствительность к болевой стимуляции) и развитие или усиление спонтанных болевых симптомов (например, мышечной

боли, головной боли) [81]. Понимание нейробиологических механизмов боли предполагает участие нейронных, а также не нейронных компонентов опиоидной, моноаминергической, орексинергической, иммунной, мелатониновой систем [82].

Лечение бессонницы

Десять лет назад вопрос «зачем лечить бессонницу?» был поставлен для того, чтобы бросить вызов стойкому мнению, что только «первичная» бессонница, т.е. хроническая бессонница, не связанная с другими расстройствами, требует целевого лечения [83].

В последних руководствах по клинической практике, опубликованных в США, Канаде и Европе, рекомендуется, чтобы немедикаментозные подходы, особенно когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), были терапией первой линии при хронической бессоннице (симптомы длятся более 3 мес.), а фармакологическое лечение должно использоваться только в острых случаях (<3 мес.) или в качестве краткосрочного дополнения к немедикаментозным подходам [19, 84]. Уже на этапе острой бессонницы важно провести полноценную консультацию по основным элементам КПТ (методики ограничения сна, коррекции негативных убеждений). В контролируемом рандомизированном исследовании показано, что проведение у пациентов с острой бессонницей однократной сессии КПТ (60–70 мин) и дальнейшее самостоятельное применение КПТ (по изложенной в брошюре программе) позволили через месяц добиться ремиссии бессонницы у 60 % пациентов. В контрольной группе частота ремиссии составила всего 15 % [85]. Хорошая гигиена сна является одним из компонентов КПТ, которая важна независимо от причины.

Хотя немедикаментозные методы лечения рекомендуются в качестве средств первой линии при бессоннице, они не получили широкого применения на практике из-

за их дороговизны или трудоемкости. В результате фармакотерапия по-прежнему обычно назначается пациентам с расстройством сна. Фармакотерапия бессонницы состоит из различных видов препаратов. При острой инсомнии поддерживающие инсомнию факторы еще не сформированы, поэтому восстановление сна с помощью снотворных препаратов способно остановить патологический процесс.

В настоящее время для лечения бессонницы используется множество рецептурных и безрецептурных препаратов, включая бензодиазепины, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, антигистаминные препараты, мелатонин и фитотерапевтические вещества [84]. Метаанализы Т.В. Huedo-Medina и А. Winkler et al. ясно показывают, что бензодиазепины и агонисты бензодиазепиновых рецепторов эффективны при лечении острой (≤ 4 нед.) бессонницы [86, 87]. V. Pillai et al. проанализировали данные одного рандомизированного контролируемого исследования применения агонистов бензодиазепиновых рецепторов в соответствии с ответом на лечение или развитие ремиссии и отметили положительный ответ на лечение в 76,7 % случаев и ремиссию у 47,7 % участников [88]. Данных об эффективности антигистаминных препаратов при бессоннице недостаточно. В одном из систематических обзоров сделан вывод о том, что антигистаминные препараты обладают низкой или умеренной эффективностью при лечении бессонницы и что толерантность к этим препаратам развивается быстро [89]. Некоторые антидепрессанты, такие как доксепин, используются для лечения бессонницы, но дозы антидепрессантов для лечения бессонницы обычно намного ниже рекомендуемых доз для лечения депрессии. Некоторые данные свидетельствуют о том, что эффективность седативных антидепрессантов слабее, чем у бензодиазепинов и агонистов бензодиазепиновых рецепторов [87, 90].

Необходимо отметить, что снотворные препараты различаются по срокам выведения, периоду полувыведения и принципу действия. Некоторые снотворные средства, например, бензодиазепины первого поколения, имеют больше шансов вызвать остаточный седативный эффект по утрам, особенно после длительного применения, и/или у пожилых людей, у которых они также могут увеличить риск падений, эпизодов спутанности сознания и нарушения когнитивных функций [91].

Мелатонин – это гормон, который секретируется шишковидной железой (и естественным образом содержится в некоторых продуктах, таких как, например, овес, миндаль и кукуруза). Темнота стимулирует секрецию, тогда как свет подавляет ее. Связывая рецепторы мелатонина в супрахиазматическом ядре, мелатонин регулирует циркадный ритм, и особенно цикл «сон – бодрствование». Добавка экзогенного мелатонина может быть показана при различных нарушениях сна [19, 84].

Пероральный мелатонин можно вводить в разных дозировках и составах в зависимости от состояния, которое мы лечим (обычно от 0,5 до 5 мг перед сном). Ключевым элементом является время приема, которое должно быть регулярным и выбираться на основе расстройства сна, с которым мы имеем дело [19, 84]. Потенцирование мелатонинового сигнала при экзогенном введении мелатонина может оказывать благотворное влияние на сон при некоторых нарушениях сна, включая бессонницу [92]. Экзогенная доза мелатонина 1 и 10 мг соответственно может увеличить концентрацию мелатонина в сыворотке крови в 10–100 раз по сравнению с физиологической концентрацией после одного часа приема, при этом концентрации снижаются до исходного уровня примерно через 4–8 ч после приема внутрь [93].

В настоящее время имеется большое количество исследований, в которых упоминалось использование мелатонина при бессоннице,

из которых 24 были плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями [94]. В целом значительное положительное влияние препаратов с немедленным и пролонгированным высвобождением наблюдалось в отношении качества сна, о котором сообщали участники, начала сна и утренней бодрости [95–99].

Учитывая важную роль мелатонина в регуляции цикла «сон – бодрствование», мелатонин часто используется для улучшения нарушений сна как у здоровых людей, так и у людей с неврологическими заболеваниями [100].

Восстановление правильной функции мелатониновой системы, например, путем перорального приема мелатонина в адекватных дозах, может не только способствовать восстановлению сна и кардиометаболической защите, но и показано у взрослых с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [101, 102]. Важно отметить, что мелатонин улучшает сон у гипертоников с нарушениями сна [103, 104].

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (мелатонин и плацебо) среди амбулаторных пациентов с ЧМТ легкой и тяжелой степени ($n = 33$), сообщавшие о нарушениях сна после травмы (средний возраст 37 лет, стандартное отклонение 11 лет; 67 % мужчин). Добавка мелатонина значительно снизила общий Питтсбургский индекс качества сна по сравнению с плацебо, что указывает на улучшение качества сна. Мелатонин также снижал тревожность по госпитальной шкале тревоги и депрессии и утомляемость по шкале тяжести усталости, но не оказал существенного влияния на дневную сонливость по шкале сонливости Эпворта ($p = 0,15$) [105]. Было показано, что у пациентов, страдающих от хронических болевых состояний, таких как фибромиалгия и синдром раздраженного кишечника, экзогенное введение мелатонина уменьшает субъектив-

ную боль [106, 107]. Препараты мелатонина продаются без рецепта, имеют относительно безопасный профиль побочных эффектов и обычно считаются хорошо переносимыми [108].

Заключение

Бессонница является наиболее распространенным расстройством сна среди населения в целом и часто встречается в медицинской практике. Оценки распространенности бессонницы зависят от критериев, используемых для ее определения, и, что более важно, от изучаемой популяции. Наличие бессонницы связано со значительными нарушениями качества жизни человека. Бессонница ухудшает когнитивные и физические функции и связана с широким спектром нарушений дневного функционирования. В настоящее время сообщается о нескольких основных факторах риска бессонницы: возраст и пол являются наиболее четко определенными из них, причем распространенность возрастает среди женщин и пожилых людей. Важно отметить, что наличие сопутствующих заболеваний также вносит значительный вклад в увеличение распространенности бессонницы у людей.

Психологические и поведенческие вмешательства эффективны и рекомендуются при лечении бессонницы. Эти методы лечения эффективны для взрослых всех возрастов, включая пожилых людей. При использовании фармакотерапии выбор конкретного фармакологического средства в классе должен определяться симптоматикой, целями лечения, ответами на лечение в прошлом, предпочтениями пациента, стоимостью, сопутствующими заболеваниями, противопоказаниями, одновременным взаимодействием лекарств и побочными эффектами препаратов. Независимо от типа терапии, основными целями лечения являются улучшение качества и количества сна и уменьшение нарушений, связанных с бессонницей, в дневное время.

Список литературы:

1. Aernout E., Benradia I., Hazo J.B., Sy A., Askevis-Leherpeux F., Sebbane D. et al. International study of the prevalence and factors associated with insomnia in the general population. *Sleep Med.* 2021;82:186–192. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.028>.
2. LeBlanc M., Mérette C., Savard J., Ivers H., Baillargeon L., Morin C.M. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep.* 2009;32(8):1027–1037. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.8.1027>.
3. Morin C.M., LeBlanc M., Bélanger L., Ivers H., Merette C., Savard J. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry.* 2011;56(9):540–548. <https://doi.org/10.1177/070674371105600905>.
4. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5 Suppl.):7–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17824495>.
5. Roth T., Coulouvrat C., Hajak G., Lakoma M.D., Sampson N.A., Shahly V. et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/ International Classification of Sleep Disorders, criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry.* 2011;69(6):592–600. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.023>.
6. Kessler R.C., Berglund P.A., Coulouvrat C., Hajak G., Roth T., Shahly V. et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey. *Sleep.* 2011;34(9):1161–1171. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1230>.
7. Walsh J.K., Coulouvrat C., Hajak G., Lakoma M.D., Petukhova M., Roth T. et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS). *Sleep.* 2011;34(8):997–1011. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1150>.
8. Ford E.S., Cunningham T.J., Giles W.H., Croft J.B. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among U.S. adults from 2002 to 2012. *Sleep Med.* 2015;16(3):372–378. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.008>.
9. Albrecht J.S., Wickwire E.M., Vadlamani A., Scharf S.M., Tom S.E. Trends in insomnia diagnosis and treatment among Medicare beneficiaries, 2006–2013. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(3):301–309. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.10.017>.
10. Chaput J.P., Yau J., Rao D.P., Morin C.M. Prevalence of insomnia for Canadians aged 6 to 79. *Health Rep.* 2018;29(12):16–20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30566205>.
11. Dopheide J.A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020;26(4 Suppl.):76–84. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769>.
12. Ellis J.G., Perlis M.L., Neale L.F., Espie C.A., Bastien C.H. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res.* 2012;46(10):1278–1285. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy- chires.2012.07.001>.
13. Ji X., Ivers H., Savard J., LeBlanc M., Morin C.M. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. *Sleep.* 2019;42(8):zsz122. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz122>.
14. Morphy H., Dunn K.M., Lewis M., Boardman H.F., Croft P.R. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep.* 2007;30(3):274–280. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17425223>.
15. Morin C.M., Bélanger L., LeBlanc M., Ivers H., Savard J., Espie C.A. et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):447–453. <https://doi.org/10.1001/archin- ternmed.2008.610>.
16. Taddei-Allen P. Economic burden and managed care considerations for the treatment of insomnia. *Am J Manag Care.* 2020;26(4 Suppl.):91–96. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.43008>.
17. Бузунов Р.В. Лечение бессонницы: смена парадигмы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;(4-2):81–86. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_bessonnicy_smena_paradigmy. Buzunov R.V. Insomnia treatment: paradigm shift. *RMJ. Medical Review.* 2019;(4-2):81–86. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_bessonnicy_smena_paradigmy.
18. Sateia M. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. Available at: <https://medicinainternalsalvador.com/wp-content/uploads/2017/03/internation-classification-ICSD-III-beta.pdf>.
19. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–349. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>.
20. Ancoli-Israel S., Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey, I. *Sleep.* 1999;22(2 Suppl.): 347–353. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394606>.

Полный список литературы находится в редакции

Информация об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1; avpizov@yandex.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; giper75@mail.ru

Information about the authors:

Natalya V. Pizova, Dr. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; avpizov@yandex.ru

Igor N. Solovyov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; giper75@mail.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2022;16(11)

Эффективность метилкобаламина в метаболической терапии диабетической полинейропатии



Р.Б. Азизова, Д.Г. Охунова
Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. Статья посвящена вопросам лечения полинейропатии диабетического генеза. Уделено внимание препаратам витаминов группы В, а именно метилкобаламину, при данной патологии. Промонстрировано исследование эффективности метилкобаламина (препарат Нейрокобал®) у 18 пациентов с диабетической полинейропатией. Показано, что применение данного препарата позволило уменьшить болевой синдром и повысить порог вибрационной чувствительности у пациентов.

Ключевые слова: полинейропатия; витамины группы В; метилкобаламин.

Efficacy of methylcobalamin in the metabolic therapy of diabetic polyneuropathy

R.B. Azizova, D.G. Okhunova

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. The article deals with the treatment of diabetic polyneuropathy. Attention is paid to the preparations of B vitamins, namely methylcobalamin, in this pathology. A study on the efficacy of methylcobalamin (Neurocoba[®]) in 18 patients with diabetic polyneuropathy is presented. It was demonstrated that the use of this drug allowed reducing pain syndrome and increasing the threshold of vibration sensitivity in patients.

Keywords: polyneuropathy; B vitamins; methylcobalamin.

Введение

Одним из наиболее тяжелых и распространенных осложнений сахарного диабета (СД), которое не всегда своевременно диагностируется, характеризуется выраженной болевой симптоматикой, рядом тяжелых клинических нарушений, ранней инвалидизацией и значительным ухудшением качества жизни больных, является диабетическая полинейропатия (ДПН) [1, 4].

Сегодня достижение стабильной нормогликемии является первым этапом в лечении диабетической нейропатии, который тем не менее имеет огромное значение, что подтверждается сопоставимостью частоты развития нейропатий у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Адекватный гли-

кемический контроль приводил к уменьшению частоты развития новых случаев полинейропатии, а у пациентов с недавно выявленной полинейропатией на фоне стабильного гликемического контроля отмечался регресс клинических симптомов [10]. Последовавшее затем исследование [11] показало, что предшествующий длительный адекватный гликемический контроль достоверно улучшал отдаленный прогноз, снижая вероятность развития полинейропатии и других поздних осложнений диабета. Однако в рутинной клинической практике оптимальная и длительная компенсация углеводного обмена достигается у относительно небольшого числа пациентов [3, 9].

С учетом прогрессирующего характера заболевания весьма ак-

туальной является возможность использования лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии. При нарушениях, приводящих к снижению качества жизни пациента, наряду с базовыми антидиабетическими препаратами рекомендуют применять также специфическое лечение пораженных нервных волокон и микрососудов. Типичным поражением периферических нервов при диабете является дистальная полинейропатия. Метаболические изменения преимущественно поражают сенсорные нервные волокна, в результате чего возникают парестезии и боли. Пациентов беспокоят покалывание, онемение, зябкость стоп или чувство жжения, боли в конечностях. В течение не-

скольких лет болезненные симптомы появляются преимущественно в покое, а затем становятся все более постоянными и интенсивными. Обычно с самого начала заболевания удается выявить нарушения болевой, температурной и/или вибрационной чувствительности, снижение рефлексов и двигательные расстройства [8]. Помимо борьбы с гипергликемией, многие авторы связывают определенные перспективы лечения диабетической нейропатии с проведением профилактической терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани. Собственно, метаболическая терапия предполагает применение препаратов, содержащих вещества, свойственные внутренней среде организма, и обладающих первичным метаболическим действием, т.е. влияющих на гомеостаз, непосредственно включаясь в биохимические процессы в качестве субстратов, коферментов, кофакторов или других участников метаболизма, а не через регулирующие механизмы, как абсолютное большинство лекарств. Обычно метаболические препараты имеют вспомогательное значение, но при нейропатиях их роль возрастает, поскольку нарушения метаболизма являются в данном случае важным звеном патогенеза [5]. Патогенетически обоснованным при лечении диабетической нейропатии является, таким образом, применение витаминов группы В благодаря их специфическому нейротропному действию [2]. Витамины группы В широко назначают в качестве метаболической терапии с целью улучшения функции периферических вегетативных нервных волокон, замедления прогрессирования осложнений и уменьшения интенсивности болевого синдрома [6].

В последние годы профилактике и лечению ДПН уделяется много внимания. Доказано, что данное заболевание в 65–75 % случаев лежит в основе развития нейропатической формы синдрома диабетической стопы. Этим обусловлена необходимость ранней диагностики и своевременного начала терапии

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Количество пациентов	18
Пол (м/ж)	8/10
Средний возраст (годы)	54,5 ± 4,5
Длительность СД (годы)	8,1 ± 2,2
НbA1c (%)	8,9 ± 1,6
Длительность нейропатии (годы)	5,6 ± 2,1
Индекс TSS	9,7 ± 1,3
Индекс NDS	10,2 ± 1,6

ДПН. Витамины группы В улучшают обмен веществ в нервной ткани, метаболизм медиаторов, передачу возбуждения и, как следствие, повышают скорость проведения возбуждения по нервным волокнам, а также оказывают умеренное анальгетическое действие [7].

Метилкобаламин – это незаменимый водорастворимый витамин В, также известный как витамин В12. Витамин В12 необходим для синтеза ядерного белка и миелина, размножения клеток, нормального роста и нормального эритропоэза. Витамин В12 превращается в кофермент В12, являющийся незаменимым при преобразовании метилмалоната в сукцинат и синтезе метионина из гомоцистеина. Витамин В12 участвует в поддержании сульфгидрильных групп в восстановленной форме, необходимых для ферментов, участвующих в метаболизме жиров, углеводов и синтезе белка. Витамин В12 участвует в синтезе фолиевой кислоты, поэтому дефицит метилкобаламина приводит к ее недостаточности. Витамин В12 играет важную роль в деметилировании гомоцистеина в метионин [13].

Повышенные уровни гомоцистеина всегда связаны с увеличением риска повреждения клеток эндотелия, нарушением эндотелий-вазодилатации за счет снижения активности оксида азота, повышением окисления и артериального отложения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышением адгезии тромбоцитов и активацией каскада свертывания. При одновременном приеме витамина и фолиевой кислоты наблюдается его

небольшой аддитивный эффект в отношении снижения уровня гомоцистеина натошак, но, возможно, только у людей с дефицитом витамина В12 [12]. Повышение концентрации гомоцистеина может быть обусловлено и другими причинами, например, такими как снижение когнитивной функции, ухудшение памяти, болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция.

Цель исследования: оценка эффективности препарата метилкобаламина (Нейрокобал®) при лечении диабетической полинейропатии.

Материалы и методы

В 1 клинике (отделение неврологии) Ташкентской медицинской академии проведено открытое (не слепое) исследование оценки эффективности препарата Нейрокобал® (Индия) при лечении диабетической полинейропатии. В исследовании участвовали 18 пациентов (8 мужчин, 10 женщин) с сахарным диабетом 2-го типа, которым был назначен Нейрокобал® 500 мкг по схеме: 1 табл. 3 раза в день в течение 3 месяцев.

Средний возраст больных составил 54,5 ± 4,5 года, стаж полинейропатии – 5,6 ± 2,1 года. Все пациенты имели дистальную диабетическую полинейропатию, индекс TSS (Total Symptoms Score) > 7,5, индекс NDS (Neuropathy Disability Score) > 5. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

У больных были исключены другие формы полинейропатии и признаки макроангиопатии нижних конечностей. Обследование

НЕЙРОКОБАЛ®

Мекобаламин

таблетки 500 мкг



НЕЙРОКОБАЛ

Показан при:

- периферической нейропатии
- диабетической нейропатии
- алкогольной нейропатии
- медикаментозной нейропатии
- деменции



НЕЙРОКОБАЛ®

Мекобаламин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мкг

Показания к применению: периферическая нейропатия, диабетическая нейропатия, алкогольная нейропатия, медикаментозная нейропатия, деменция

Способ применения и дозы: для перорального применения дозировка для достижения клинического эффекта составляет 1500-6000 мкг в сутки. При дозировках, превышающих максимальную дозу, каких – либо существенных терапевтических преимуществ выявлено не было.

Побочные действия: у некоторых людей, витамин В12 может вызвать диарею, кровяные сгустки, зуд, серьезные аллергические реакции и другие побочные эффекты. Витамин В12 безопасен при использовании на коже при псориазе. Также возможно возникновение следующих побочных эффектов: раздражительность; бессонница; боль в мышцах; боль в суставах; угри; сыпь; тревога; учащённое сердцебиение; тошнота; головная боль; мигрень.

Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Лекарственные взаимодействия: в некоторых клинических случаях у пациентов наблюдалось, что хлорамфеникол может задерживать или прерывать реакцию ретикулоцитарного ответа при дополнительно принимаемом витамине В12. Поэтому если невозможно избежать данного сочетания, необходимо тщательно контролировать показатели крови. Следующие перечисленные препараты, как: аминосалициловая кислота, антибиотики, колхицин, холестирамин, H₂-блокаторы, метформин, неомицин, закись азота, пероральные контрацептивы, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ингибитор протонного насоса, зидовудин, могут снижать абсорбцию витамина В12.

Особые указания: должен с осторожностью использоваться пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Было выявлено, что после коронарного стентирования, внутривенные нагрузочные дозы фолиевой кислоты, витамина В6 и витамина В12 с последующим ежедневным пероральным применением, повышают риск рестеноза (повторное сужение кровеносных сосудов), не может быть рекомендована пациентам с коронарными стентами. Препарат с осторожностью использовать пациентам с повышенным артериальным давлением, так как сообщалось о повышении кровяного давления после внутривенного введения гидрокобаламина. Для беременных или кормящих грудью женщин является безопасным при пероральном приеме рекомендованных дозировок. Не рекомендуется принимать в больших количествах, потому как безопасность такого приема витамина пока не известна.

Условия отпуска из аптек

По рецепту



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства:

ТОО «Дәрі-Фарм (Казахстан)»

юридический адрес: г. Алматы, пр. Достык, 117/6, БЦ «Хан-Тенгри»

адрес местонахождения: г. Алматы, пр. Достык, 117/6, БЦ «Хан-Тенгри».

Телефон: 8(727) 295-26-50; E-mail: claims@kusum.kz

**САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

больных проводилось до назначения препарата Нейрокобал® 500 и через 4, 8 и 20 недель непрерывной терапии.

Интенсивность болевого синдрома устанавливалась по шкале McGill на обеих нижних конечностях и оценивалась в баллах от 0 до 20. Вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона Riedel Seifert на верхушке 1-го пальца каждой ноги трижды, при этом учитывался средний показатель.

Результаты и обсуждение

У наблюдаемых больных парестезии и дизестезии отмечены в 94 % случаев, боли в нижних конечностях в покое – у 100 % больных, и шкала болей до начала лечения у всех обследованных больных составила $13,4 \pm 0,4$. Вибрационная чувствительность была снижена у всех обследованных больных и составила в среднем $3,4 \pm 0,2$.

За 20 недель наблюдения значительно уменьшилась выраженность болевого синдрома по сравнению с исходными данными, составив по шкале болей $11,20 \pm 1,25$ через 4 недели, $8,20 \pm 0,95$ через 8 недель и $5,80 \pm 0,75$ через 20 недель от начала лечения.

За время наблюдения в течение 20 недель отмечено достоверное повышение порога вибрационной чувствительности. Вибрационная чувствительность улучшилась к 4-й неделе до $4,80 \pm 0,35$; на 8-й неделе – до $5,70 \pm 0,25$, а на 20-й неделе – до $6,9 \pm 0,3$. Лечение хорошо переносилось больными, ни у одного не отмечалось нежелательных побочных явлений.

Эти результаты показывают, что назначение препарата Нейрокобал® 500 улучшает функцию нервной ткани.

Применение Нейрокобала® 500 позволило уменьшить болевой синдром и повысить порог вибрационной чувствительности, следова-

тельно, улучшить качество жизни пациента и уменьшить риски нарушения трудоспособности и инвалидизации.

Выводы

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что назначение препарата Нейрокобал® 500 позволяет повысить эффективность коррекции периферических неврологических осложнений у пациентов с СД. Нейротропные комплексы витаминов группы В обладают не только симптоматической направленностью – оказывают анальгетическое действие, но и улучшают функциональное состояние нерва за счет блокирования конечных продуктов гликозилирования. Поэтому препарат Нейрокобал® 500 можно рассматривать как препарат патогенетической терапии диабетической полинейропатии.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы:

1. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Нейропатический болевой синдром: клинико-нейрофизиологический анализ // Неврол. журн. – 2003. – 10. – С. 15-22.
2. Балаболкин М.И. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии: Методические рекомендации. – М., 2002.
3. Болотова Н.В., Худошина С.В. Особенности течения и терапии периферической полинейропатии при сахарном диабете 1-го типа у детей // Лечащий врач. – 2007. – 10.
4. Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями // Consilium Medicum. – 2006. – 8. – 2.
5. Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами: Методические рекомендации. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2004. – 36 с.
6. Котов С.В., Калинин И.Г., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. – М.: Медицина, 2000. – 232 с.
7. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полинейропатии // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 2. – С. 6-9.
8. Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // РМЖ. – 2002. – 10. – 17.
9. Подачина С.В., Мкртумян А.М. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // Русский медицинский журнал. – 2008. – 16. – 30.
10. Ang C.D., Alviar M.J.M., Dans A.L., Bautista-Velez G.G.P., Villaruz-Sulit M.V.C., Tan J.J., Co H.U., Bautista M.R.M., Roxas A.A. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008, Issue 3. Art. No.: CD004573. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
11. Martin C.L., Albers J., Herman W.H. et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion // Diabetes Care. – 2006. – 29. – 340-344.
12. Mehta R., Shangari N., O'Braen P.J. Preventing cell death induced by carbonil stress, oxidative stress or mitochondrial toxins with vitamin B anti-AGE agents // Mol. Nutr. Food. Res. – 2008. – 52, 3. – 379-385.
13. Stracke H., Gaus W., Federlin K., Achenbach U., Bretzel R. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Gin. Endocrinol. Diabetes. – 2008; doi: 10.1055/S-2008-1065351.

doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-56-61

Сон как биологический ритм: клинические аспекты



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

А.Н. Пучкова¹, М.Г. Полуэктов²,

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук; Россия, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, Москва

Бессонница, или инсомния, – широко распространенное нарушение сна, влияющее не только на его количество и качество, но и на дневное самочувствие и работоспособность человека, а также имеющее негативное влияние на физическое и психическое здоровье. У многих людей бывают проблемы с засыпанием и поддержанием сна, которые не достигают клинических критериев бессонницы. При всей распространенности подобных нарушений сна вне внимания специалистов часто оказывается принципиально важный фактор, влияющий на режим сна и бодрствования, легкость засыпания и дневную работоспособность. Это циркадианные, или околосуточные, ритмы организма под управлением биологических часов. Данный обзор освещает специфику работы биологических часов человека и их связь с бессонницей и жалобами на плохой сон. Рассмотрен феномен хронотипа человека как совокупности индивидуальных предпочтений в ритме сна – бодрствования. Поздний хронотип, просыпающийся поздно и активный вечером, оказывается наиболее уязвим для появления жалоб на плохой сон и развития инсомнии. Этот результат характерен для разных возрастных групп. Причиной проблем с засыпанием и сном для позднего хронотипа является необходимость подстраиваться под социальные требования и засыпать и просыпаться в слишком ранней фазе собственного циркадианного ритма.

Циркадианные ритмы могут оказывать влияние на формирование и поддержание инсомнии. И у хронической, и у острой бессонницы может быть хронобиологический компонент, который не всегда учитывается. Поздний хронотип может быть фактором, дополнительно усугубляющим течение инсомнии. Также при бессоннице может нарушаться и регулярность циркадианных ритмов. Важность биологических часов в регуляции сна и бодрствования объясняет и успешный подход к лечению бессонницы с помощью мелатонина, играющего важную сигнальную роль в регуляции циркадианных ритмов организма.

Ключевые слова: сон; биологический ритм; бессонница; хронотип; циркадианный ритм; мелатонин

Для цитирования: Пучкова А.Н., Полуэктов М.Г. Сон как биологический ритм: клинические аспекты. Медицинский совет. 2021;(2):56–61. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-56-61.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sleep as a biological rhythm: clinical aspects

Alexandra N. Puchkova¹, ORCID: 0000-0002-2292-6475, e-mail: puchkovaan@gmail.com

Mikhail G. Poluektov², ORCID: 0000-0001-6215-0918

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS; 5a, Butlerov St., Moscow, 117485, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract
Insomnia is a widespread disorder affecting not only sleep quantity and quality, but also daytime well-being and performance, as well as having a negative impact on physical and mental health. Many people have problems falling asleep and maintaining sleep that do not reach the clinical criteria of insomnia. For all the prevalence of such sleep disorders, specialists often overlook a fundamentally important factor that affects sleep and wakefulness cycle, ease of falling asleep and daytime performance. These are circadian rhythms of the body under the control of the biological clock. This review highlights the specifics of the human biological clock and its relationship to insomnia and complaints of poor sleep. The phenomenon of the human chronotype as a set of individual preferences in sleep-wake rhythm is considered. Late chronotype, tends to wake up late and be active in the evening turns out to be the most vulnerable to the appearance of complaints of poor sleep and development of insomnia. This result is typical for different age groups. The reason for problems sleep for the late chronotype is the need to adjust to social demands and to fall asleep and wake up too early relative to the phase of one's own circadian rhythm.

Circadian rhythms may contribute to the formation and maintenance of insomnia. Both chronic and acute insomnia

may have a chronobiological component that is not always considered. Late chronotype may be a factor further exacerbating the course of insomnia. The regularity of circadian rhythms may also be impaired in insomnia.

The importance of the biological clock in the regulation of sleep and wakefulness also explains the successful approach to insomnia treatment with melatonin, which plays an important signaling role in the circadian regulation of the body.

Keywords: sleep; biological rhythm; insomnia; chronotype; circadian rhythm; melatonin

For citation: Puchkova A.N., Poluektov M.G. Sleep as a biological rhythm: clinical aspects. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):56–61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-56-61.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Циркадианные ритмы как феномен

Циркадианные ритмы – это колебания физиологических, поведенческих и когнитивных характеристик с периодом, близким к 24 ч. Одним из самых заметных его проявлений является колебание уровня сонливости: его снижение днем и повышение ночью. Это колебание не зависит от количества сна и, взаимодействуя с гомеостатической потребностью во сне, формирует итоговые колебания сонливости и ритм сна – бодрствования. Работу и взаимодействие этих факторов описывает модель двух процессов, с 1980-х гг. развиваемая А. Борбели [1]. В последние десятилетия стало ясно, что суточная вариабельность обнаруживается практически во всех системах и на всех уровнях организации живого организма. Циркадианные ритмы человека находятся под контролем центральных часов, расположенных в супрахиазматических ядрах мозга. В этих структурах действует молекулярно-генетический цикл реакций, задающий 24-часовой ритм [2].

Хотя биологические часы не нуждаются во внешних сигналах для работы, их период не идеально соответствует 24 ч и для человека в среднем составляет 24,2 ч [3]. Поэтому для подстройки режима сна или его перестройки при перемещении между часовыми поясами организм использует внешние сигналы, главным из которых является свет. Освещение в утренние часы сдвигает ритм вперед, на более раннее время, а в вечернее – назад, задерживая его [4]. Кроме того, существует выраженная вариабельность чувствительности к воздействию света [5].

Важную роль в синхронизации и модуляции суточных ритмов, в

особенности сна – бодрствования и температуры тела, играет гормон мелатонин. У человека секреция мелатонина эпифизом управляется биологическими часами, привязана к темному времени суток и длится около 8–10 ч с пиком около 3–4 ч ночи. Воздействие света, особенно в голубой части спектра, подавляет синтез мелатонина [6].

Хронотипы человека

Уровень активности, метаболических и физиологических процессов находится под контролем биологических часов. Для человека нормальными являются дневная активность и ночной сон, однако люди могут иметь разные предпочтительные периоды сна и активности. Для описания индивидуальных предпочтений в ритме сна – бодрствования используется понятие хронотипа. Наиболее распространено деление хронотипов по шкале от ранних, или утренних («жаворонки»), через промежуточные к поздним, или вечерним («совы»).

Исследования хронотипа на больших группах показывают, что он имеет близкое к нормальному распределение в популяции и зависит от пола и возраста; встречаются и ярко выраженные утренние и вечерние типы, которым не удается полностью подстроиться к режиму работы общества. С наступлением полового созревания он сильно сдвигается в более позднюю сторону, достигает пика около 19 лет, а затем постепенно возвращается к более раннему варианту. У мужчин в среднем тип более поздний, но эта разница сильно выражена в молодом возрасте, а затем постепенно сглаживается и обнаруживается не во всех популяциях [4, 7–10].

Хронотип – сложный признак, зависящий и от окружающей сре-

ды, и от наследственности. По результатам разных исследований вклад генетических факторов составляет 12–42 % [11–13]. Ритм может сдвигаться при изменении окружающей среды, например, при перемещении между часовыми поясами или изменении режима работы. Проявляющийся в поведении хронотип – это сумма текущих средовых воздействий и базовых наследственных параметров биологических часов и чувствительности к внешним сигналам.

Хронотип определяет предпочтительный режим сна и бодрствования человека, и поддержание сильно отличающегося от определенного хронотипом режима оказывается сложным или невозможным. Для ярко выраженного вечернего типа проблемой являются вечернее засыпание и подъем во время, требуемое для начала учебы или работы в большинстве учреждений. Ярко выраженный утренний тип испытывает резкий спад работоспособности во второй половине дня и вечером.

Таким образом, у не имеющих изначально проблем со сном людей могут возникать проблемы с засыпанием, подъемом, недосыпанием или слишком ранним пробуждением. Именно поэтому так важно определять хронотип человека и его возможный вклад в проблемы со сном. Также следует учитывать ограничения методик: опросники хронотипа предполагают здоровый нефрагментированный сон, и, например, время середины ночного сна, используемое в Мюнхенском опроснике хронотипа (MCTQ), может неточно отражать хронотип пациента с бессонницей [14].

Несоответствие внутреннего и диктуемого социумом режимов приводит к такому феномену, как

социальный десинхроноз, когда человек в рабочие дни вынужден жить в некомфортном для себя ритме. Обычно это приводит к недосыпанию и попыткам отоспаться, а также более позднему отходу ко сну и подъему в выходные. Это, в свою очередь, сдвигает внутренние часы, заставляет снова перестраивать ритм в начале рабочей недели и усугубляет десинхроноз. Особенно подвержены его развитию представители более позднего хронотипа [15–17].

В исследованиях и клинической практике простейшим и достаточно точным методом определения хронотипа являются опросники, так или иначе определяющие предпочтительное время сна и активности. Обычно они позволяют расположить человека на шкале «утренний – вечерний хронотип» относительно популяционных данных. Распространенным вариантом является Мюнхенский опросник хронотипа (MCTQ), который также помогает определить социальный десинхроноз [4, 17]. Он дает результаты, близкие к оценке более старого утреннего – вечернего типа по опроснику Хорне – Остберга (Horne-Östberg Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ) и позволяет получить дополнительную информацию [18]. Помимо простого деления хронотипов по одной шкале, есть и другие подходы, дающие многомерную оценку хронотипа. Например, учитываются также общий уровень активности и специфика изменения уровня бодрости в течение дня [19].

Важным физиологическим маркером хронотипа является вечернее время начала синтеза мелатонина (Dim light melatonin onset, DLMO). Это время начала резкого роста уровня мелатонина в вечернее время в условиях низкого освещения, и оно отражает работу биологических часов. DLMO – «золотой стандарт» определения фазы ритма, и измеряется он по пробам крови, мочи или слюны. Его сдвиг говорит об изменении сигнала синхронизации ритмов организма [20, 21].

Хронотип как фактор риска нарушений сна

Хронотип человека может влиять на его самочувствие, привычки, метаболический статус и риски развития различных нарушений. Многие работы показывают, что наиболее уязвимыми являются люди с вечерним хронотипом. В популяционных исследованиях взрослые представители позднего типа чаще имеют жалобы на плохой или недостаточный сон, меньше желаемого времени спят в будние дни и больше – в выходные [15, 22].

Исследования общей популяции в Финляндии и Японии показали отсутствие различий в среднем количестве сна между хронотипами. Однако распределение хронотипов по длительности сна показало, что среди многоспящих людей вечерний тип представлен больше, чем среди малоспящих. Поздний хронотип чаще жалуется на симптомы бессонницы, недостаток сна, кошмары, использует снотворные препараты. При этом жалобы на недостаток сна не зависят от средней фактической длительности сна [10, 23].

Исследование недельной активности у студентов выявило частую проблему вечернего типа: меньшее количество и худшее качество сна в будние дни по сравнению с утренним типом и попытки наверстать недостаток сна в выходные [24]. Другое исследование с участием студентов дополнило эту связь: у испытуемых с поздним хронотипом было не только худшее качество сна, но и повышенная тревожность по сравнению с ранним типом [25]. Вечерний хронотип является фактором, повышающим риск появления жалоб на бессонницу у студентов [26]. Помимо ухудшения качества сна, повышаются встречаемость кошмаров и связанная с ними тревога [27]. Сходные проблемы испытывают и подростки, для которых ситуация усугубляется общим сдвигом хронотипа к более позднему полюсу и необходимостью раннего подъема в школу. Симптомы

бессонницы широко представлены у вечернего типа (52 % по сравнению с 34,3 % у промежуточного и 18 % у утреннего), в особенности сложности с засыпанием и поддержанием сна [28].

Проблемы со сном [29] вечернего типа можно объяснить взаимодействием режима сна и внутреннего ритма: хотя вечерний тип и может вставать в то же фактическое время или позже, его биологические часы находятся на более ранней фазе, ближе к минимуму температуры тела, когда еще действует управляемая циркадианным ритмом ночная сонливость. Также световое воздействие попадает на разные фазы суточного цикла для раннего и позднего типов, оказывая разное воздействие даже при одинаковой экспозиции [30, 31]. Высокие когнитивные нагрузки и стресс в условиях постоянного рассогласования ритмов могут усугублять проблемы со сном и психическим здоровьем. Использование перед сном гаджетов для игр, просмотра медиа, общения может усугублять проблему: поздний хронотип, гаджеты и симптомы бессонницы положительно коррелируют между собой в популяции возраста 18–39 лет [32].

Вечерний тип является группой риска не только во взрослом возрасте. У детей 8–12 лет более вечерний тип также демонстрирует менее выраженный суточный ритм изменения температуры тела, повышенную вечернюю активность, более поздний ночной сон, чаще встречающийся социальный десинхроноз [33]. Для подростков 12–18 лет вечерний хронотип оказался независимым фактором риска развития бессонницы и депрессии, которые, в свою очередь, оказались также тесно связаны [29].

Значительные отклонения в работе системы биологических часов приводят к развитию нарушений сна, обусловленных циркадианным ритмом. Они характеризуются устойчивым нарушением сна, в основном обусловленным не-

соответствием эндогенного циркадианного ритма и экзогенных факторов, влияющих на время и продолжительность сна либо изменениями циркадианного ритма. К ним относят нарушения, связанные со значительным отставанием или опережением ритма, нерегулярным или не 24-часовым ритмом, сменной работой и социальным десинхронизмом [34]. Однако и при других нарушениях сна, например бессоннице, суточный ритм может играть важную роль и должен учитываться как возможный патогенетический фактор и объект терапевтического воздействия.

Нарушения биоритмов при инсомнии

Бессонница (инсомния) – очень широко распространенное нарушение сна, предполагающее наличие проблем с засыпанием, поддержанием сна и дневным самочувствием. До 30 % населения имеют жалобы на нарушения сна, а при применении строгих критериев из классификации психических расстройств DSM-IV встречаемость этого заболевания составляет около 6 %. Бессонница может быть как первичной, так и сопутствовать другим заболеваниям или состояниям; вероятно существование генетической предрасположенности к инсомнии. Бессонница имеет не только непосредственно негативное влияние на сон, но и является фактором риска развития многих психических и физических заболеваний [6]. К сожалению, возможный вклад циркадианных ритмов в формирование и поддержание бессонницы часто остается недооцененным. Они могут быть основой неверных поведенческих паттернов, трудно поддающихся коррекции из-за эндогенной базы.

Длительность и качество сна, а также легкость засыпания зависят от того, на какую фазу циркадианного ритма он приходится. Циркадианное влияние обеспечивает минимальную склонность к засыпанию – окно поддержания бодр-

ствования в течение нескольких часов перед началом обычного времени засыпания и максимальную сонливость перед временем пробуждения. Окно поддержания бодрствования заканчивается с началом вечернего синтеза мелатонина. Даже незначительный сдвиг фазы внутреннего ритма может привести к сложностям с засыпанием или, наоборот, слишком ранним пробуждением [35, 36]. Исследования показывают, что и у хронической, и у острой бессонницы может быть выраженный хронобиологический компонент, который часто остается вне поля зрения.

Хронотип может оказывать негативный вклад в формирование порочного круга «тревожность – бессонница – депрессия»: у пациентов с первичной бессонницей вечерний хронотип ассоциирован с более высокой тревожностью [37]. Пациенты с бессонницей, относящие себя к вечернему, но не к утреннему или промежуточному типу, отмечают более выраженную депрессивную симптоматику и дисфункциональное отношение ко сну, чем можно ожидать при наблюдаемой у них тяжести течения бессонницы. Они имеют большее общее время сна, больше времени проводят в постели ($8,71 \pm 1,16$ ч у вечернего типа, $7,94 \pm 0,90$ ч у утреннего), демонстрируют большую вариабельность времени вне постели [38].

Сравнение группы взрослых испытуемых, страдающих хронической бессонницей различного типа, с контрольной группой показало значимое различие в соотношении биологических ритмов и активности. DLMO в группе с бессонницей наступал не только значительно позже ($22:02$ по сравнению с $20:56$), но и разброс времени начала синтеза мелатонина был намного большим ($17:11$ – $03:52$ при бессоннице, $18:17$ – $01:22$ в контрольной группе). Это значит, что пациенты с бессонницей пытались уснуть в значительно более раннюю циркадианную фазу (раньше после начала DLMO) по

сравнению с контролем ($2:13$ ч разницы в группе с бессонницей, $3:10$ ч в контроле). В целом 10–20 % испытуемых с инсомнией имели нарушение в соотношении работы их биологических часов и времени сна [39].

Острая (длящаяся менее трех месяцев) инсомния тоже может быть связана с изменениями в циркадианной ритмике и проявляться не только во времени засыпания, но и в активности днем. Сравнение недельных записей активности здоровых и страдающих острой инсомнией испытуемых показало, что акрофаза (пик суточной активности) у здоровых наступала немного раньше. Кроме того, при инсомнии обнаруживались значительно более заметные ежедневные вариации в акрофазе и общей амплитуде активности. Анализ более коротких временных промежутков указывает на то, что при острой бессоннице оказываются нарушены базовые 90-минутные циклы активности – отдыха, что может сказываться на способности выполнять продолжительные непрерывные задачи [40].

Лечение инсомнии

В международных рекомендациях методом лечения хронической инсомнии признается когнитивно-поведенческая терапия [41]. Это обусловлено тем, что при длительно присутствующих нарушениях формируются ошибочные (дисфункциональные) убеждения в отношении своего сна, которые подкрепляются неправильным (ограничительным) поведением. Типичным примером такой ситуации является случай, когда пациент начинает проводить много времени в постели для того, чтобы компенсировать недостаточное количество ночного сна. Из-за этого страдает качество сна, и утром человек не чувствует себя выспавшимся. В случае если ему не удастся достаточно отдохнуть ночью, он ограничивает свою дневную активность, что приводит к снижению «давления сна» к

вечеру и усугублению проявлений бессонницы.

Лекарственными препаратами, продемонстрировавшими клинически значимый эффект при лечении инсомнии, являются агонисты ГАМК_A-рецепторного комплекса.

Было проведено большое количество исследований снотворных ранней генерации (производных бензодиазепина), применение которых приводило к значительному уменьшению времени засыпания, увеличению общего времени сна и его качества. Однако неселективность связывания этих субстанций с различными субъединицами ГАМК_A рецептора приводила к развитию различных сопутствующих эффектов (анксиолитического, противосудорожного, миорелаксирующего, амнестического эффектов, нарушений равновесия), большинство которых расценивались как нежелательные. В связи с этим приоритет при назначении получили небензодиазепиновые лиганды ГАМК_A рецептора – так называемые Z-препараты зопиклон, золпидем, залеплон. Особенностью их фармакологического действия является преимущественное связывание с альфа-1-субъединицей этого рецепторного комплекса, что обеспечивает значительное преобладание снотворного эффекта над всеми другими.

Эффективность при хронической инсомнии других препаратов со снотворным действием, таких как блокаторы центральных H₁-гистаминовых рецепторов (дифенилгидрамин и доксиламин), антидепрессанты, антиконвульсанты и антипсихотики с седативным действием (тразодон, доксепин, прегабалин, кветиапин), оценивалась в незначительном количестве клинических исследований, поэтому в международных рекомендациях они не фигурируют [41].

Хронобиологический подход к лечению инсомнии базируется на представлении о сне как об одном

из биологических ритмов и на возможности применения препаратов мелатонина для его улучшения. В клинических исследованиях доказана эффективность агониста мелатониновых рецепторов рамелтеона (не зарегистрирован в России) при хронической инсомнии. Сам мелатонин обладает значительно меньшим сродством к рецептору, чем синтетические агонисты, что обуславливает его меньший клинический эффект, который, однако, по данным метаанализов, достоверно превосходит эффект плацебо в отношении влияния на время засыпания, продолжительность ночного сна и удовлетворенность его качеством [42]. Одним из доступных в России препаратов мелатонина является Соннован (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Он назначается в дозе 3 мг перед сном как снотворное средство и адаптоген¹. Особенностью мелатонина является низкая вероятность развития побочных эффектов. Так, в исследовании J. Weishaupt et al. применение мелатонина в дозе 300 мг/сут в период до двух лет не сопровождалось побочными эффектами [43]. Важным дополнительным эффектом является его антиоксидантное (показано, что по этому параметру он превосходит витамин E) и иммуномодулирующее действие (что пытаются реализовать при лечении больных коронавирусной инфекцией). Длительное применение препаратов мелатонина не сопровождается синдромом отмены и не приводит к подавлению секреции собственного мелатонина [44].

Другими возможностями использования концепции сна как биологического ритма в клинической практике является применение яркого белого света в утренние часы для смещения фазы цикла «сон – бодрствование» при инсомнии на более раннее время, а также применение фильтров света синего спектра в вечернее время для предотвращения блокады выработки собственного мелато-

нина. Однако в этом направлении пока получены лишь немногочисленные положительные результаты [41, 45].

Заключение

Как показывают рассмотренные в данном обзоре работы, сон, биологические ритмы и нарушения сна тесно связаны между собой. Околосуточные, или циркадианные, ритмы находятся под контролем биологических часов. Важным сигнальным и синхронизирующим элементом этой системы является мелатонин. Циркадианный ритм во многом определяет хронотип – индивидуальный режим сна – бодрствования. Обычно выделяют утренний, вечерний и промежуточный хронотипы. Вечерний тип характеризуется сдвигом фазы ритма на более позднее время, для него характерны более поздние засыпание и пробуждение. Исследования показывают его уязвимость: представители вечернего типа чаще имеют жалобы на засыпание и плохой сон. Одна из причин этого – социальная необходимость засыпать в более раннюю фазу циркадианного ритма, когда еще не начался рост сонливости.

Хронобиологические изменения наблюдаются и при клинически установленной бессоннице. Развитие и поддержание инсомнии могут определяться в том числе вкладом циркадианного ритма. И у хронической, и у острой бессонницы может быть хронобиологический компонент, который не всегда учитывается. Поздний хронотип может быть фактором, дополнительно усугубляющим течение инсомнии. Также при бессоннице может нарушаться и регулярность циркадианных ритмов.

Важность биологических часов в регуляции сна и бодрствования объясняет и успешный подход к лечению бессонницы с помощью мелатонина, играющего важную сигнальную роль в регуляции циркадианных ритмов организма.

Примечание

¹ Соннован® (Sonnovan). Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87600.htm.

Список литературы:

1. Borbély A.A., Daan S., Wirz-Justice A., Deboer T. The Two-Process Model of Sleep Regulation: A Reappraisal. *J Sleep Res.* 2016;25(2):131-143. doi: 10.1111/jsr.12371.
2. Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S. Molecular Architecture of the Mammalian Circadian Clock. *Trends Cell Biol.* 2014;24(2):90-99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.
3. Von Schantz M. Natural Variation in Human Clocks. *Adv Genet.* 2017;99:73-96. doi: 10.1016/bs.adgen.2017.09.003.
4. Roenneberg T., Kuehnle T., Juda M., Kantermann T., Allebrandt K., Gordijn M., Meroow M. Epidemiology of the Human Circadian Clock. *Sleep Med Rev.* 2007;11(6):429-438. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.005.
5. Stone J.E., McGlashan E.M., Quin N., Skinner K., Stephenson J.J., Cain S.W., Phillips A.J.K. The Role of Light Sensitivity and Intrinsic Circadian Period in Predicting Individual Circadian Timing. *J Biol Rhythms.* 2020;35(6):628-640. doi: 10.1177/0748730420962598.
6. Полуэктов М.Г. (ред.). Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медконгресс; 2020. 664 с. Poluektov M.G. (ed.). *Somnology and Sleep Medicine: National Guidelines in Memory of A.M. Vein and Ya.I. Levin.* Moscow: Medkongress; 2020. 664 p. (In Russ.).
7. Fischer D., Lombardi D.A., Marucci-Wellman H., Roenneberg T. Chronotypes in the US – Influence of Age and Sex. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178782. doi: 10.1371/journal.pone.0178782.
8. Adan A., Natale V. Gender Differences in Morningness-Eveningness Preference. *Chronobiol Int.* 2002;19(4):709-720. doi: 10.1081/cbi-120005390.
9. Paine S.J., Gander P.H., Travier N. The Epidemiology of Morningness/ Eveningness: Influence of Age, Gender, Ethnicity, and Socioeconomic Factors in Adults (30-49 Years). *J Biol Rhythm.* 2006;21(1):68-76. doi: 10.1177/0748730405283154.
10. Merikanto I., Kronholm E., Peltonen M., Laatikainen T., Lahti T., Partonen T. Relation of Chronotype to Sleep Complaints in the General Finnish Population. *Chronobiol Int.* 2012;29(3):311-317. doi: 10.3109/07420528.2012.655870.
11. Gottlieb D.J., O'Connor G.T., Wilk J.B. Genome-Wide Association of Sleep and Circadian Phenotypes. *BMC Med Genet.* 2007;8(Suppl 1):S9. doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S9.
12. Heath A.C., Kendler K.S., Eaves L.J., Martin N.G. Evidence for Genetic Influences on Sleep Disturbance and Sleep Pattern in Twins. *Sleep.* 1990;13(4):318-335. doi: 10.1093/sleep/13.4.318.
13. Klei L., Reitz P., Miller M., Wood J., Maendel S., Gross D. et al. Heritability of Morningness-Eveningness and Self-Report Sleep Measures in a Family-Based Sample of 521 Hutterites. *Chronobiol Int.* 2005;22(6):1041-1054. doi: 10.1080/07420520500397959.
14. Suh S., Ryu H., Kim S., Choi S., Joo E.Y. Using Mid-Sleep Time to Determine Chronotype in Young Adults with Insomnia-Related Symptoms. *Sleep Med Res.* 2017;8(2):107-111. doi: 10.17241/smr.2017.00115.
15. Taillard J., Philip P., Bioulac B. Morningness/Eveningness and the Need for Sleep. *J Sleep Res.* 1999;8(4):291-295. doi: 10.1046/j.1365-2869.1999.00176.x.
16. Wittmann M., Dinich J., Meroow M., Roenneberg T. Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiol Int.* 2006;23(1-2):497-509. doi: 10.1080/07420520500545979.
17. Roenneberg T., Pilz L.K., Zerbini G., Winnebeck E.C. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology (Basel).* 2019;8(3). doi: 10.3390/biol-ogy8030054.
18. Zavada A., Gordijn M.C.M., Beersma D.G.M., Daan S., Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's Morningness-Eveningness Score. *Chronobiol Int.* 2005;22(2):267-278. doi: 10.1081/CBI-200053536.
19. Putilov A.A., Sveshnikov D.S., Puchkova A.N., Dorokhov V.B., Bakaeva Z.B., Yakunina E.B. et al. Single-Item Chronotyping (SIC), a Method to Self-Assess Diurnal Types by Using 6 Simple Charts. *Pers Individ Dif.* 2021;168:1-8. doi: 10.1016/j.paid.2020.110353.
20. Pandi-Perumal S.R., Smits M., Spence W., Srinivasan V., Cardinali D.P., Lowe A.D., Kayumov L. Dim Light Melatonin Onset (DLMO): A Tool for the Analysis of Circadian Phase in Human Sleep and Chronobiological Disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(1):1-11. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.020.
21. Keijzer H., Smits M.G., Duffy J.F., Curfs L.M.G. Why the Dim Light Melatonin Onset (DLMO) Should Be Measured before Treatment of Patients with Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Sleep Med Rev.* 2014;18(4):333-339. doi: 10.1016/j.smrv.2013.12.001.
22. Barclay N.L., Eley T.C., Buysse D.J., Archer S.N., Gregory A.M. Diurnal Preference and Sleep Quality: Same Genes? A Study of Young Adult Twins. *Chronobiol Int.* 2010;27(2):278-296. doi: 10.3109/07420521003663801.

Полный список литературы находится в редакции

Информация об авторах:

Пучкова Александра Николаевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории нейробиологии сна и бодрствования, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук; 117485, Россия, Москва, ул. Булте-рова, д. 5А; e-mail: puchkovaan@gmail.com
Полуэктов Михаил Гурьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Information about authors:

Alexandra N. Puchkova, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Neurobiology of Sleep and Wakefulness, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS; 5a, Butlerov St., Moscow, 117485, Russia; e-mail: puchkovaan@gmail.com
Mikhail G. Poluektov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», № 2, 56-61, 2021 г.

Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности применения препарата ноофен в лечении детей с тиками



Л.С. Чутко¹, К.А. Айтбеков², С.Ю. Сурушкина¹, Е.А. Яковнеко¹, Т.И. Анисимова¹

¹Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²Центр нейротерапии, Алматы, Республика Казахстан

Резюме. Целью данного исследования являлась оценка терапевтической эффективности применения препарата ноофен (порошок 100 мг) при лечении тиков у детей. Под наблюдением находилось 40 детей в возрасте 5-7 лет с моторными тиками (F95.0 - Транзиторные тики; F95.1 - Хронические тики).

В работе использовались следующие методы исследования: шкала частоты тиков из Tourette' Syndrome Global Scale (TSGS), шкала SNAP-IV для оценки сопутствующих клинических проявлений СДВГ, тест тревожности Р. Тэмпл, В. Амен, М. Дорки, электроэнцефалограмма (рутинный и количественный анализ). Для лечения пациентов из основной группы был использован препарат ноофен (порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 100 мг) в течение 45 суток в дозе 300 мг в сутки (с постепенным увеличением и постепенной отменой дозы). Оценка результатов лечения проводилась через 2 недели после окончания лечения (60 сутки).

Повторное исследование после курса лечения показало улучшение состояния у 72,5 % детей. После лечения отмечалось достоверное снижение частоты тиков и показателей тревожности, невнимательности, гиперактивности, импульсивности. Таким образом, препарат ноофен является эффективным средством лечения тиков у детей.

Ключевые слова: тики; ноофен; гиперкинезы; тревожность; синдром дефицита внимания с гиперактивностью

Summary. The aim of this study was to evaluate the therapeutic efficacy of the drug Noofen (100 mg powder) in the treatment of tics in children. We observed 40 children aged 5-7 years with motor tics (F95.0 – Transient tics; F95.1 – Chronic tics).

The following research methods were used in the work: the tic frequency scale from the Tourette' Syndrome Global Scale (TSGS), the SNAP-IV scale for assessing concomitant clinical manifestations of ADHD, the anxiety test R. Temple, V. Amen, M. Dorki, electroencephalogram (routine and spectral analysis). For the treatment of patients from the main group, the drug Noofen (powder for oral solution, 100 mg) was used for 45 days at a dose of 300 mg per day (with a gradual increase and gradual withdrawal of the dose).

The results of treatment were evaluated 2 weeks after the end of treatment (day 60). A reexamination after a course of treatment showed an improvement in the condition in 72.5 % of children. After treatment, there was a significant decrease in the frequency of tics and indicators of anxiety, inattention, hyperactivity, and impulsivity. Thus, the drug Noofen is an effective treatment for tics in children.

Введение

Лечение тиков является одной из важных задач детской неврологии. Социальная значимость тиков определяется не только гиперкинезами, но и коморбидными нарушениями, в частности, тревожными расстройствами, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Несмотря на множество исследований, отсутствует единая точка зрения на этиологию, патогенез, клинические проявления и терапию данного расстройства. По мнению А. Lees (1989), тики продолжают

оставаться terra incognita, неуютно расположившейся между неисследованными пограничными областями неврологии и психиатрии [1].

В 10-м пересмотре международной классификации болезней (МКБ-10) выделены следующие основные виды тиков:

- F95.0 – Транзиторные тики: не сохраняются более 12 месяцев.
- F95.1 – Хронические моторные или вокальные тики: длятся более 12 месяцев.
- F95.2 – Синдром Жиль де ля Туретта (СТ): комбинирование

множественных моторных тиков и одного и более вокальных тиков. Моторные и вокальные тики при этом расстройстве могут возникать не всегда одновременно.

В МКБ-11 тики относятся к болезням нервной системы (двигательные нарушения), что соответствует действительности, так как родители с детьми, больными тиками, в первую очередь обращаются к детскому неврологу.

Тики представляют собой координированное отображение

нормального двигательного акта. Отличительной чертой является их непреодолимый характер. На какое-то время гиперкинезы можно подавлять усилием воли, в период ночного сна они исчезают. Большинство больных отмечает, что тикам предшествует неприятное ощущение, которое вынуждает совершить действие или издать звук и может быть обозначено как императивный позыв [2].

Тики можно назвать одним из самых частых расстройств детского возраста. Так, польские авторы пишут, что тики встречаются почти у 10 % детей [3]. Исследования, проведенные E. Cubo среди испанских школьников в 2011 году, показали, что тики встречаются у 16 % учащихся массовых школ и 20 % учащихся специальных школ (для детей с особенностями развития) [4]. По данным L. Scahill и соавт. (2014), преходящие тики встречаются у 20 % детей [5]. Вместе с тем, китайские авторы J. Yan и соавт. (2022) отмечают эту патологию у китайских детей лишь в 2,4 % случаев [6]. Большинство авторов сходится во мнении, что тики в 3-4 раза чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек [7,8]. В 90 % случаев тики начинаются в возрасте от 3 до 15 лет [8]. Наиболее часто они появляются в 4-8-летнем возрасте [9]. В 50 % тики исчезают до 14 лет, но могут учащаться в период пубертатного возрастного криза. По наблюдениям J. Leckman и соавт. (2010), средний возраст появления тиков 5,6 лет [2].

По частоте тики идут в порядке убывания от верхней части лица к нижним конечностям, причем, наиболее распространенным является моргание, затем следуют тики нижней части лица, шеи и плеч и далее – туловища и конечностей. Лицо ответственно за все виды мимической экспрессии, отражающей наши чувства и эмоции, и разнообразием функций лицевых мышц можно объяснить преобладание тиков в этой области. Наиболее часто первыми отмечаются тики в виде мигания [10].

Комплекс лечебных мероприятий при тиках включает режимные

моменты, психотерапию, фармакотерапию и другие мероприятия. Основными задачами лечения являются улучшение социальной адаптации и уменьшение гиперкинезов. Традиционно при фармакологической терапии тиков применяются ноотропные препараты, анксиолитические и нейролептические средства [8,10,11]. В лечении тиков важную роль играют препараты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). К данной группе можно отнести и препарат Ноофен. Отличительная особенность данного препарата заключается в том, что он обладает свойствами и транквилизирующего, и ноотропного препарата. Ноотропное свойство основано на антигипоксическом действии, улучшении ГАМК-ергической нейромедиаторной передачи, повышении энергетических ресурсов, активации метаболических процессов, улучшении функциональных особенностей нейронов. Транквилизирующее действие ноофена связано с его способностью усиливать контролируемую функцию кортикальных структур над субкортикальными, в том числе и лимбическими, за счет патогенетического воздействия: улучшения ГАМК-ергической нейромедиаторной передачи [12]. Следует учитывать, что ноофену (как производному фенилэтиламина) присущи дофамин-положительные свойства, которые усиливают его антиастеническое действие.

Целью данного исследования являлась оценка терапевтической эффективности применения препарата ноофен (порошок 100 мг) при лечении тиков у детей.

Материалы и методы исследования

Основная исследуемая группа состояла из 40 детей в возрасте 5-7 лет с моторными тиками. Диагностическое обследование включало в себя клиническую оценку проявлений тиков, неврологическое обследование, электроэнцефалографию, психологическое исследование. Средняя частота тиков вычислялась по пятибалльной шкале

частоты тиков из Tourette' Syndrome Global Scale (TSGS). Оценка степени выраженности сопутствующих клинических проявлений СДВГ проводилась с использованием шкалы SNAP-IV. Уровень тревожности оценивался с помощью теста тревожности Р. Тэмпл, В. Амен, М. Дорки.

В рамках открытого восьминедельного исследования дети получали препарат ноофен (аминофенилмасляная кислота) (порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 100 мг) в течение 45 суток в дозе 300 мг в сутки (с постепенным увеличением и постепенной отменой дозы). Оценка результатов лечения проводилась через 2 недели после окончания лечения (60 суток).

Контрольную группу составили 30 детей такого же возраста без проявлений явных психоневрологических нарушений, которые проходили исследование по такому же протоколу.

Статистический анализ проводился с применением программного пакета Statistica 6.0 for Windows. Использовались следующие методы статистического анализа: проверка гипотез о различии между групповыми средними арифметическими значениями проводилась с помощью двусторонних t-тестов Стьюдента для независимых, либо зависимых выборок; для проверки гипотезы об эффекте лечения по динамике клинических показателей применялся парный критерий Вилкоксона (критерий для парных наблюдений).

Результаты исследования

Средний возраст в группе детей с тиками составил $6,1 \pm 0,7$ лет. Количество мальчиков в данной группе составило 33 (82,5 %), а девочек – 7 (17,5 %). В исследуемую группу вошло 24 ребенка с преходящими тиками (60,0 %) и 16 детей с хроническими тиками (40,0 %). Средняя частота тиков по пятибалльной шкале TSGS составила $3,5 \pm 1,3$ баллов.

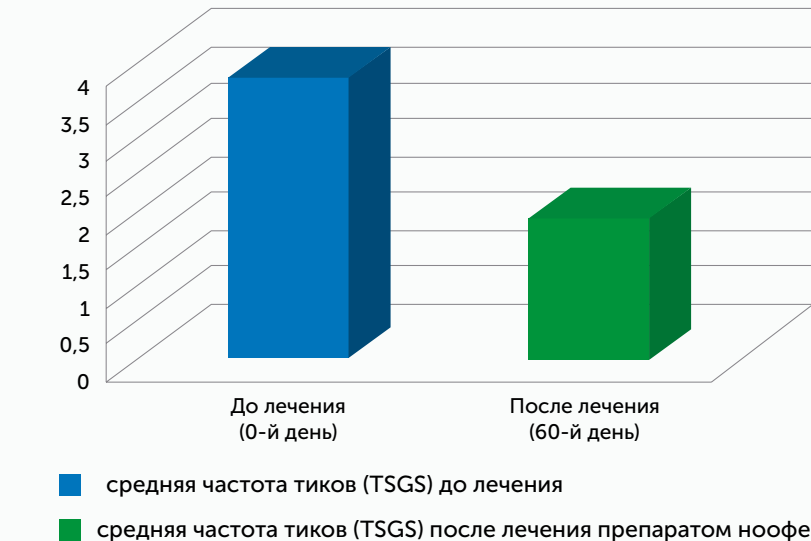
При повторном обследовании (через 2 недели после окончания

курса лечения) уменьшение тиков отмечалось у 29 пациентов (72,5 %). Уменьшение преходящих тиков регистрировалось в 20 случаях (83,3 %), хронических тиков – в 9 случаях (57,9 %). Средняя частота тиков по пятибалльной шкале Tourette' Syndrome Global Scale (TSGS) после проведения курса ноофена составляла $1,6 \pm 0,7$ баллов, что свидетельствует о достоверном улучшении ($p < 0,05$) (рис. 1).

При повторной оценке состояния с помощью шкалы SNAP-IV после курса ноофена выявлено достоверное снижение показателей невнимательности, импульсивности и гиперактивности (табл. 1). По рассказам родителей, дети стали усидчивее во время занятий в школе и детских дошкольных учреждений. Результаты повторного психологического исследования показали достоверное снижение показателей тревожности у детей после курса ноофена (табл. 1).

При рутинной оценке можно отметить такие положительные изменения на ЭЭГ, как у некоторых (32,5 %) снижение амплитуды фоновой ЭЭГ в затылочно-теменных отведениях, у многих пациентов (55 %) уменьшение в затылочных отведениях полиморфных заостренных волн, полифазных потенциалов, уменьшение представленности диффузных тета-волн.

При количественном анализе ЭЭГ после проведенного лечения отмечается статистически значимое увеличение мощности волн альфа-диапазона в затылочно-те-



* $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с показателями лечения

Рисунок 1. Показатель средней частоты тиков (TSGS) до и после лечения препаратом ноофен

менных отведениях обоих полушарий по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Тогда как в лобных отведениях коры больших полушарий отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение мощности альфа-диапазона. Таким образом, отмечается увеличение градиента между лобными и затылочными отделами коры больших полушарий (рис. 2).

Необходимо отметить, что на фоне приема ноофена побочное действие в виде преходящей дневной сонливости зарегистрировано у 6 детей (15,0 %), в 5 случаях (12,5 %) отмечались проявления гиперактивности и нарушения ночного сна. Данные проявления носили умеренный характер и прошли после окончания лечебного курса.

Обсуждение

Препарат ноофен широко используется в детской психоневрологии и традиционно применяется для лечения тиков. Так, результаты клинических исследований, выполненных нами ранее после курса ноофена, свидетельствовали о высокой клинической эффективности данного препарата при лечении тиков, как преходящих, так и хронических [13]. Кроме этого применение ноофена позволило добиться уменьшения коморбидного тикам заикания.

Новизной данного исследования является использование растворимых порошков для лечения данной патологии. Результаты клинических исследований, выполненных после курса ноофена, свидетельствовали о высокой клинической эффектив-

Таблица 1. Клинико-психологические и нейрофизиологические показатели в исследуемых группах

Выраженность симптомов	До лечения (0-й день)	После лечения (60-й день)	Контрольная группа
Средняя частота тиков (TSGS)	$3,5 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,7$ *	0
Невнимательность (шкала SNAP-IV)	$1,96 \pm 0,53$ [#]	$1,27 \pm 0,33$ *	$0,86 \pm 0,34$
Гиперактивность (шкала SNAP-IV)	$1,98 \pm 0,90$ [#]	$1,11 \pm 0,39$ *	$0,95 \pm 0,25$
Импульсивность (шкала SNAP-IV)	$1,73 \pm 0,62$ *	$1,06 \pm 0,24$	$0,92 \pm 0,33$
Индекс тревожности (тест Р. Тэмпл, В. Амен, М. Дорки)	$40,7 \pm 18,4$ ^{**}	$24,6 \pm 11,3$ ^{**}	$13,1 \pm 6,2$

[#] $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе.

^{**} $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе.

^{*} $p < 0,05$ — достоверные различия по сравнению с показателем до лечения.

^{**} $p < 0,05$ — достоверные различия по сравнению с показателем до лечения.

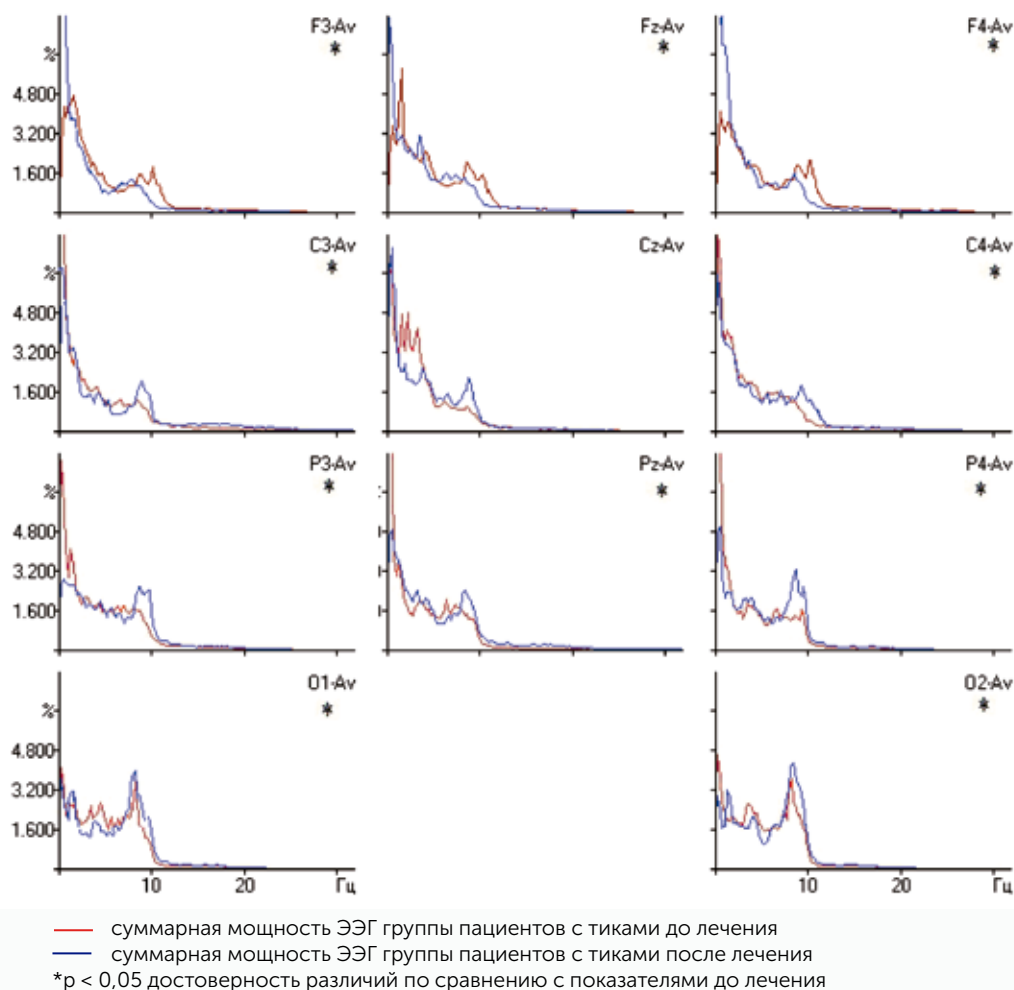


Рисунок 2. Данные суммарной относительной мощности ЭЭГ в группе детей с тиками до и после лечения препаратом ноофен

ности данной формы препарата при лечении тиков, как преходящих, так и хронических. Данная форма препарата является удобной для применения у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Необходимо отметить редкий и невыраженный характер побочных эффектов, встречающихся при приеме ноофена.

Коморбидность тиков и СДВГ приводит к необходимости использования препаратов, которые

могут оказать положительное воздействие на оба расстройства. В этой связи следует учесть исследования, свидетельствующие об эффективности ноофена в лечении СДВГ, у которых отмечаются оба расстройства, поэтому немаловажно то, что клиническая эффективность препарата распространяется и на сопутствующие проявления СДВГ [14,15]. Кроме этого, ноофен за счет своего анксиолитического действия оказывает позитивное

влияние на сопутствующие тикам проявления тревоги. Следует отметить, что положительные клинические результаты использования ноофена сочетаются с позитивными изменениями биоэлектрической активности головного мозга.

В целом, результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использование препарата ноофен (порошки 100 мг) в качестве средства лечения тиков у детей.

Список литературы:

1. Лис А. Дж. Тики: пер. с англ. – М: Медицина, 1989. – 334с.
2. Leckman J.F., Bloch M.H., Smith M.E., Larabi D., Hampson M. Neurobiological substrates of Tourette's disorder // J Child Adolesc Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 237-247.
3. Stefanoff P., Wolanczyk T., Gawrys A., Swirszcz K., Stefanoff E., Kaminska A., Lojewska-Bajbus M., Mazurek B., Majewska-Stefaniak A., Mikulska J. Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. – 2008. – Vol. 17. – P. 171-178.
4. Cubo E., Gabriel y Galán J.M., Villaverde V.A., Velasco S.S., Benito V.D., Macarrón J.V., Guevara J.C., Louis E.D., Benito-León J. Prevalence of tics in schoolchildren in central Spain: a population-based study // Pediatr Neurol. – 2011. – Vol. 45, № 2. – P. 100-108.
5. Scahill L.D. Tic Disorders with Childhood Onset // Encyclopedia of Psychopharmacology. – 2014. – P. 1-5.

6. Yan J., Deng H., Wang Y., Wang X., Fan T., Li S., Wen F., Yu L., Wang F., Liu J., Wu Y., Zheng Y., Cui Y., Li Y. The Prevalence and Comorbidity of Tic Disorders and Obsessive-Compulsive Disorder in Chinese School Students Aged 6-16: A National Survey // *Brain Sci.* – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 650.
7. Ueda K., Black K.J. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 2479.
8. Szejko N., Robinson S., Hartmann A., Ganos C., Debes N.M., Skov L., Haas M., Rizzo R., Stern J., Münchau A., Czernecki V., Dietrich A., Murphy T.L., Martino D., Tarnok Z., Hedderly T., Müller-Vahl K.R., Cath D.C. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part I: assessment // *European child & adolescent psychiatry.* – 2022. – Vol. 31, № 3. – P. 383-402.
9. Robertson M.M., Eapen V., Singer H.S., Martino D., Scharf J.M., Paschou P., Roessner V., Woods D.W., Hariz M., Mathews C.A., Črnčec R., Leckman J.F. Gilles de la Tourette syndrome // *Nat Rev Dis Primers.* – 2017. – № 3. – P. 16097.
10. Левин О.С. Тикозные гиперкинезы. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. – М., 2002. – С. 313-356.
11. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2020. – Т. 120, № 5. – С. 116-124.
12. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Яновский С.С. Место ноофена в лечении тревожных расстройств у пациентов в общей медицинской практике (аналитический обзор) // *Украинский вестник психоневрологии.* – 2004. – Т. 12, № 1. – С. 90-93.
13. Сурушкина С.Ю., Чутко Л.С., Айтбеков К.А., Никишена И.С., Бондарчук Ю.Л. Тики и заикание. Коморбидность и подходы к терапии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2014. – № 10. – С. 42-44.
14. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Результаты фармакотерапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности: оценка с применением нейропсихологических методов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2014. – Т. 114, № 9. – С. 19-24.
15. Чутко Л.С. Тики и синдром Туретта. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 176 с.

Сведения об авторах

Чутко Леонид Семенович, профессор, доктор медицинских наук, руководитель Центра поведенческой неврологии Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия. Электронная почта: chutko5@mail.ru
Айтбеков Канат Абылович – врач невролог, кандидат медицинских наук, заведующий Центром нейротерапии, Алматы, Республика Казахстан. Электронная почта: dok.kanat@mail.ru
Сурушкина Светлана Юрьевна, врач невролог, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Института мозга чело-

века им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия. Электронная почта: su.svetlana@mail.ru
Яковенко Елена Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия. Электронная почта: e.ykovenko@gmail.com
Анисимова Татьяна Игоревна, клинический психолог, младший научный сотрудник Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия. Электронная почта: info@spbnevrolog.ru

Ноофен® 100

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического
контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 11.08.2022 г.
№N055083

Торговое наименование

Ноофен® 100

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 100 мг

Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Психоаналептики. Психостимуляторы, применяемые при дефиците внимания и гиперактивности (ADHD-Attention deficit hyperactivity disorder) и ноотропные средства. Другие психостимулирующие и ноотропные средства. Фенибут.

Код АТХ N06BX22

Показания к применению

У детей

- астенические и тревожно-невротические состояния: беспокойство, страх, тревога; невроз навязчивых состояний, психопатия
- лечение заикания, энуреза, тиков
- профилактика стрессовых состояний, перед операциями или болезненными диагностическими исследованиями
- головокружения, связанные с дисфункцией вестибулярного аппарата различного генеза, для профилактики укачивания

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата
- беременность и период кормления
- дети в возрасте до 3 лет

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Ноофен® 100 можно комбинировать с психотропными препаратами, уменьшая дозы препарата Ноофен® 100 и сочетаемых с ним лекарственных средств.

Удлиняет и усиливает действие снотворных, наркотических, нейролептических и противопаркинсонических средств.

Специальные предупреждения

Следует соблюдать осторожность пациентам с язвой желудка и/или кишечного тракта. Для защиты слизистой от раздражающего действия препарата этим пациентам назначаются меньшие дозы препарата. При длительном применении необходимо контролировать показатели функции печени и картину периферической крови.

Ароматизатор „Orange Durarome“, входящий в состав порошка, содержит сахарозу. Если врач предупредил вас о наличии непереносимости каких-либо сахаров, перед применением данного лекарственного средства проконсультируйтесь с врачом.

Во время беременности или лактации

Применение противопоказано.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Пациентам, у которых наблюдаются сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, во время проявления этих побочных действий нельзя управлять транспортными средствами или обслуживать механизмы.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Детям от 3-х до 4-х лет назначают по 100 мг (1 пакетик) 2 раза в день, от 5-ти до 6-ти лет – по 100 мг 2-3 раза в день, от 7-ми до 10-ти лет – по 100 мг 3-4 раза в день, от 11-ти до 14-ти лет – по 200 мг (2 пакетика) 2-3 раза в день.

Детям старше 14-ти лет назначают дозы для взрослых лекарственного средства Ноофен® 250 мг таблетки, Ноофен® 250 мг капсулы или Ноофен® 500, порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Высшие разовые дозы для детей: до 6 лет – 100 мг, с 7 до 10 лет – 200 мг, с 11 до 14 лет – 300 мг. Курс лечения составляет 2-6 недель.

Особые группы пациентов

Пациентам с нарушениями функции печени высокие дозы препарата Ноофен® 100 могут вызвать гепатотоксичность. Пациентам данной группы назначают меньшие эффективные дозы.

Данные о неблагоприятном воздействии препарата Ноофен® 100 на пациентов с нарушениями функции почек при приеме терапевтических доз отсутствуют.

Метод и путь введения

Содержимое пакетика растворяют в половине стакана теплой воды и принимают внутрь после еды.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случаи передозировки не известны. Препарат малотоксичен.

Симптомы: сонливость, тошнота, рвота, головокружение. При длительном применении высоких доз может развиваться эозинофилия, артериальная гипотензия, жировая дистрофия печени, нарушение функции почек.

Лечение: симптоматическое лечение. Специфический антидот не известен.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Если пропущен прием, примите препарат, как только вспомните об этом, но пропустите, если уже почти наступило время следующего приема. Никогда не принимайте двойные дозы.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не наблюдается привыкание и зависимость от лекарственного средства, нет «синдрома отмены».

Рекомендуется обратиться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

- аллергические реакции (сыпь, зуд)

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- реакции гиперчувствительности (включая крапивницу, зуд, эритему, сыпь, ангионевротический отек, отек лица, отек языка)
- сонливость, усиление раздражительности, возбуждение, тревожность (в начале лечения)
- тошнота (в начале лечения)
- головная боль, головокружение (при приеме в дозах более 2 г в день, при снижении дозы выраженность побочных действий уменьшается)

- гепатотоксичность (при длительном применении высоких доз)

Имеются данные о том, что у детей при применении лекарственного средства не в соответствии с данной инструкцией по применению могут наблюдаться эмоциональная неустойчивость и нарушения сна.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один пакетик содержит активное вещество – фенибут, 100 мг. Вспомогательные вещества: маннитол, тауматин, ароматизатор «Orange Durarome» (содержит сахарозу).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Порошок белого или почти белого цвета с желтоватым оттенком. Допускаются включения желтого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 1.0 г препарата помещают в пакетики из ламината.

По 15 пакетиков вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Олайнфарм»
ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия
Тел.: +371 67013705, факс: +371 67013777
e-mail: olainfarm@olainfarm.com

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Олайнфарм»
ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия
Тел.: +371 67013705, факс: +371 67013777
e-mail: olainfarm@olainfarm.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации, на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
Представительство АО «Олайнфарм»
050009 г. Алматы, пр. Абая 151/115, офис 807
Телефон / Факс +7 727 333 46 52
E-mail olainfarm.instr@mail.ru

Гликированный мозг: влияние новых концепций на терапию герокогнитивных расстройств (обзор)



Л.Б. Куанова, Г.М. Жуламанова, А.Е. Туймебаева
Корпоративный фонд «University Medical Center»

В этом обзоре мы обращаемся к современным данным о влиянии диабета 2 типа (СД2) на когнитивные нарушения (КН). Обсуждаются факторы риска когнитивной дисфункции, роль новых патогенетических механизмов: амилиновый дисгомеостаз, ускоренное развитие атрофии мозга, концепция «метаболической памяти», артериальная гипертония с акцентом на средний возраст и их клинические последствия. Рассмотрены доказательные фармакологические препараты, обеспечивающие двунаправленное действие на СД2 и КН. Представлены рекомендации по ведению пациентов с когнитивной дисфункцией при диабете от ведущих диабетических ассоциаций.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, антиоксидантные препараты, рекомендации по когнитивной дисфункции при диабете, обзор.

Glycated brain: the impact of new concepts on the therapy of neurocognitive disorders (review)

L.B. Kuanova, G.M. Zhulamanova, A.E. Tumebayeva

Corporate Foundation «University Medical Center»

In this review, we turn to current data on the impact of type 2 diabetes (DM2) on cognitive impairment (CN). The risk factors of cognitive dysfunction, the role of new pathogenetic mechanisms such as amylin dysgomeostasis, accelerated development of brain atrophy, the concept of «metabolic memory», arterial hypertension with an emphasis on middle age and their clinical consequences are discussed. Evidence-based pharmacological preparations providing bidirectional action on DM2 and CN are recommended. Recommendations on the management of patients with cognitive dysfunction in diabetes from leading diabetic associations are presented.

Keywords: diabetes mellitus, cognitive impairment, antioxidant drugs, recommendations for cognitive dysfunction in diabetes, review.

Введение

В связи со значительными темпами старения населения в мире и высокой распространенностью диабета 2 типа (СД2) среди пожилых людей ассоциированные когнитивные нарушения (КН) представляют значительный клинический и социальный интерес. Когнитивные нарушения все чаще признаются в качестве потенциального осложнения диабета, связанного с ускоренным старением мозга. У пациентов с диабетом риск всех деменций повышен на 73%, а именно болезни Альцгеймера (БА) – на 56%, сосудистой деменции – на 127% [1]. Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) отмечаются у 30% людей с СД2 в возрасте 65 лет и старше, что в 2 раза выше, чем у людей того же возраста без диа-

бета [2]. Снижение когнитивных функций, вероятно, начинается на преддиабетических стадиях. ЛКН распространены у людей с СД2 во всем мире, особенно в Китае и Азии [3]. Ключевым фактором проблемы является ежегодная конверсия ЛКН в деменцию, которая значительно выше у пациентов с СД2, 30-40% против 10-20% на популяционном уровне [4].

В этой статье мы обращаемся к современному данным о влиянии СД2 на КН. В реальной клинической практике необходимо знать, можно ли использовать стратегии лечения и профилактики диабета для предотвращения КН. Кроме того, важно знать, могут ли стратегии лечения и профилактики КН быть полезными для людей с диабетом.

СД2 и когнитивные нарушения

Следует отметить, что когнитивная дисфункция у людей не является единой конструкцией, она варьирует от легких когнитивных нарушений до деменции.

Легкое когнитивное нарушение – это диагностическая категория, используемая для определения переходного состояния между нормальной когнитивной функцией и деменцией [5, 6] и ставшая реальной целью для профилактических и терапевтических вмешательств [7]. Пограничной чертой, которая отличает ЛКН от деменции, является способность функционировать в повседневной деятельности. В частности, это способности к самообслуживанию, такие как одевание, перемещение, купание и

туалет, а также способности поддерживать самостоятельную жизнь в доме, совершая покупки, приготовление пищи, прием лекарств и управление финансами. Таким образом, ЛКН – приобретенные объективные нарушения в одной или нескольких когнитивных областях (продуктивность ниже 1-1,5 единиц стандартного отклонения от нормативных значений при выполнении нейропсихологических тестов). Деменция – приобретенное объективное когнитивное нарушение, влияющее на несколько когнитивных областей, достаточно серьезное, чтобы повлиять на повседневную деятельность. Важность выявления ЛКН определяется высоким риском перехода от нормального когнитивного развития к деменции [8], хотя у некоторых людей когнитивные функции могут даже вернуться к норме.

ЛКН можно классифицировать на амнестический и неамнестический тип. Амнестическое ЛКН включает ухудшение памяти, в то время как неамнестическое ЛКН отражает лобно-исполнительные способности. Считается, что амнестическая ЛКН является ранним проявлением БА и предшествует деменции при БА, в то время как неамнестический (исполнительный) тип ЛКН может быть формой сосудистой деменции [9]. ЛКН все чаще признаются важным сопутствующим заболеванием сахарного диабета.

Исследование, включающее 393 человека с диабетом 2 типа, фиксирует у них 20% повышенный риск ЛКН [10]. Исследование с участием 918 человек в возрасте ≥ 65 лет показало, что диабет был связан с более высоким риском как амнестических, так и неамнестических ЛКН. Сопоставимые данные исследования [11] 1640 человек в возрасте 70-80 лет показали, что длительная продолжительность диабета и лечение инсулином, суррогатным маркером тяжести диабета, были связаны с более высоким риском ЛКН.

Следует отметить, что сахарный диабет 2 типа еще больше

увеличивает скорость конверсии ЛКН в деменцию, возможно, ускоряя этот процесс [12, 13].

Было проведено много исследований риска деменции в связи с диабетом. G.J. Biessels et al. [14] приводит систематические обзоры и метаанализы, включая более 25 оригинальных исследований с участием более 2 миллионов человек. Для людей с диабетом, по сравнению с теми, у кого его нет, был оценен ОР (относительный риск) для всех типов деменции как 1,73 (1,65-1,82), для болезни Альцгеймера – 1,53 (1,42-1,63), для сосудистой деменции – 2,27 (1,94-2,66). Приведенное в работе крупное когортное исследование показывает, что риск деменции уже повышен у лиц с впервые диагностированным диабетом с ОР 1,16. Более того, повышенный уровень глюкозы у людей без диабета также был связан с повышенным риском деменции.

Таким образом, траектория снижения когнитивных функций от ЛКН до деменции любого типа ассоциирована с СД2, его длительностью, и, что принципиально важно, увеличивает скорость конверсии ЛКН в деменцию.

Факторы риска когнитивной дисфункции при диабете

В 2020 г. Комиссия Lancet по профилактике, вмешательству и уходу за деменцией выделила одиннадцать потенциально поддающихся изменению факторов риска деменции: низкий уровень образования, гипертония, нарушение слуха, курение, ожирение, депрессия, отсутствие физической активности, диабет, низкий уровень социальных контактов, чрезмерное употребление алкоголя, черепно-мозговая травма и загрязнение воздуха. По мнению этой комиссии, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гипертония, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни и диабет следует предотвращать и контролировать, чтобы предотвратить деменцию [13]. В целом ясно, что задействовано несколько

взаимосвязанных многофакторных звеньев, в том числе нарушенный метаболизм глюкозы и неблагоприятные реакции мозга на инсулин [14, 15].

Точный механизм, лежащий в основе когнитивных нарушений при диабете, сложен. Исследования показали, что *гипергликемия* приводит к артериальной гипертензии, дислипидемии, воспалению и нарушениям гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [16]. Кроме того, хроническая гипергликемия токсична для нейронов, так как приводит к образованию конечных продуктов гликирования и окислительному повреждению [17, 18].

Одним из основных осложнений диабета является гипогликемия, которая долгое время считалась потенциальным механизмом, объясняющим наличие когнитивных нарушений при диабете. Большое лонгитюдное эпидемиологическое исследование с участием 16 667 участников показало, что у лиц, сообщающих об эпизодах гипогликемии, чаще развивалась деменция. У лиц с одним эпизодом гипогликемии риск развития деменции повышен примерно на 26%, а у лиц с тремя и более эпизодами риск развития деменции увеличивается почти вдвое [10]. В исследовании «Информатика в диабетическом образовании и телемедицине» (IDEATel) анализ снижения когнитивных характеристик показал, что гипогликемический фактор был более весомым, чем систолическое артериальное давление или ЛПНП [19].

Несколько возможных механизмов, лежащих в основе ускорения повреждения макро- и микрососудов у лиц с диабетом, могут способствовать развитию цереброваскулярных заболеваний. СД связан с неблагоприятным профилем сосудистых факторов риска, значимых для профилактики. Большое внимание уделяется артериальной гипертензии. Эпидемиологические и лонгитюдные исследования делают акцент на среднем возрасте (45-59 лет –

средний возраст по классификации ВОЗ) при обсуждении связи между артериальной гипертензией и снижением когнитивных функций в общей популяции. Если гипертония начинается в более позднем возрасте, эта связь имеет другой контекст, в том числе саногенетический для сохранности функционирования мозга. Артериальная гипертония является фактором риска церебральной атрофии, микроструктурного повреждения белого вещества, микроинфарктов, болезни мелких сосудов [20, 21].

Современные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СД2 во многих областях головного мозга наблюдаются структурные изменения, и эти поражения более серьезны у пациентов с СД2, имеющих ЛКН. Как правило, картина атрофии головного мозга, расширенные периваскулярные пространства коррелируют с цереброваскулярными заболеваниями и нейродегенеративными заболеваниями, в том числе с различной деменцией. Ускоренная атрофия серого вещества, подкорковая и корковая атрофия являются маркерами прогрессирования при СД2 [22]. У пациентов с СД2 атрофия серого вещества, а не сосудистое повреждение головного мозга, по-видимому, является основным и ранним визуализирующим коррелятом ЛКН и ранней деменции [23, 24, 25]. Другим новым маркером повреждения головного мозга при СД2 является диффузионно-тензорная визуализация. Этот метод позволяет исследовать микроструктурную целостность белого вещества и связанные с этим изменения в сетях мозга. Исследования показывают широко распространенные изменения в микроструктуре и связи белого вещества в связи с СД2, которые явно связаны с когнитивной дисфункцией [26].

Имеются сообщения, что расширенные периваскулярные пространства являются компонентом поврежденной глимфатической системы – недавно открытой ма-

кроскопической системы удаления отходов в головном мозге [27]. Очевидно, специфические объемные изменения головного мозга являются чувствительными и мощными маркерами прогрессирования заболевания.

Недавно обнаружили, что мозговая ткань пациентов с диабетом 2 типа (СД2) и когнитивными нарушениями содержит отложения амилина, амилоидогенного гормона, синтезируемого и секретлируемого вместе с инсулином β -клетками поджелудочной железы [28]. Отложению амилина способствует хроническая гиперсекреция амилина (гиперамилинемия), которая часто встречается у людей с ожирением или преддиабетической резистентностью к инсулину. Амилин человека быстро олигомеризуется при избыточной секреции, что является токсичным, вызывает воспаление в панкреатических островках и способствует развитию СД2.

Сосудистое отложение амилина особенно обильно в головном мозге пациентов с деменцией и диабетом 2 типа. Пептид amylin (или островковый амилоидный полипептид) в норме преодолевает гематоэнцефалический барьер и связывается с нейронами, где, как полагают, вызывает анорексический эффект, угнетает энергетический баланс, провоцирует микроангиопатию.

Метаболические нарушения и старение способствуют накоплению амилинамилоида в цереброваскулярной системе и сером веществе, изменяя микроциркуляторное русло и структуру тканей. Образование амилинового амилоида в стенке церебральных кровеносных сосудов также может вызывать нарушение элиминации $A\beta$ из головного мозга, значимого в этиологии БА. Очевидно, дисгомеостаз амилина, связанный с диабетом, рассматривается как новый патогенетический механизм в повреждении белого вещества при БА [29].

Таким образом, новые экспериментальные данные, раскрыва-

ющие сложные патогенетические связи заболеваний, формируют перспективные терапевтические мишени. В целом ясно, адекватный контроль сердечно-сосудистых факторов риска, образ жизни и диабет являются разумной защитной мерой у пациентов с высоким риском КН.

На сегодняшний день вопросы ведения и терапии пациентов остаются открытыми, схемы лечения недостаточно разработаны как неврологами, так и эндокринологами. Имеется клиническая необходимость в фармакологических препаратах, действующих одновременно на «пусковые точки» гликемического контроля и обладающих церебропротективным эффектом. К слову, клиницистами замечено, что «начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается – как сосудистая патология» [30].

Следует отметить, что в настоящее время нет доказательств того, что усиленный гликемический контроль приносит пользу (или вред) сохранности когнитивных функций у людей с диабетом 1 или 2 типа [18]. Данные наблюдений свидетельствуют о том, что некоторые сахароснижающие препараты могут быть связаны с более низким риском развития деменции, чем другие, но к этому следует относиться с осторожностью, поскольку публикуются противоречивые результаты [31]. К сожалению, крупномасштабные клинические исследования показали, что, несмотря на хороший гликемический контроль, сосудистые осложнения сохраняются и даже развиваются [32, 33]. Это явление известно как «метаболическая память» клеток [34]. Концепция «метаболической памяти», т.е. диабетических сосудистых стрессов, сохраняющихся после нормализации уровня глюкозы, была поддержана как в лаборатории, так и в клинике при диабете 1 и 2 типа [35]. Воздействие метаболических нарушений на сосудистую сеть оставляет стойкий отпечаток на стенках сосудов,

особенно на гладкомышечных клетках (ГМК), что способствует их дисфункции и потенциально лежит в основе сосудистых осложнений СД2. Исследования показывают, что все эти различные ситуации гипергликемии имеют общий патогенетический механизм, в частности, окислительный стресс, вызывающий эндотелиальную дисфункцию.

Терапевтическая задача, вытекающая из этих данных, заключается не только в необходимости раннего жесткого гликемического контроля, но и в минимизации долгосрочных диабетических как микро-, так и макрососудистых осложнений. Окислительный стресс и истощение энергии нейронов являются характерными биохимическими признаками КН, от ЛКН до деменций, в том числе БА. Поэтому вполне обоснованно, что проэнергетические и антиоксидантные препараты, такие как

альфа-липоевая кислота (мы используем альфа-липоевую кислоту производства «Фармак» Диалипон Турбо), цитиколин (мы используем цитиколин производства «Фармак» Лира) могут отсрочить начало или замедлить прогрессирование когнитивных осложнений.

Было показано, что при БА альфа-липоевая кислота (Диалипон Турбо) оказывает защитное действие при окислительном стрессе в фибробластах, уменьшая количество белков каспазы, ответственных за апоптотические процессы у пациентов с БА [36]. В животной модели БА альфа-липоевая кислота (Диалипон Турбо) была способна улучшать пластичность нейронов и улучшать многие пути передачи сигналов инсулина в головном мозге, подобно действию, описанному с метформином [37]. Самая уникальная характеристика АЛК по сравнению с другими антиоксидантными веществами заключается в том, что она реагирует как липид и как водорастворимое соединение, т.е. растворима как в воде, так и в жире, и способна нейтрализовать окислительный стресс,

вызванный активными формами кислорода повсюду в организме, внутри и вне клеток. Объективно, липиды составляют более 60% сухого веса мозга. По этой причине АЛК называют универсальным многогранным антиоксидантом.

Представлены исследования, в которых 600 мг альфа-липоевой кислоты (АЛК) ежедневно назначались 43 пациентам в открытом исследовании в течение периода наблюдения до 48 месяцев. В то время как у пациентов с умеренной деменцией улучшение было незначительным, у пациентов с легкой деменцией (ADAScog<15) заболевание прогрессировало чрезвычайно медленно (изменение по шкале ADAScog: 1,2 балла за год, MMSE: -0,6 балла за год) [37, 38]. Сделано заключение, АЛК (Диалипон Турбо) улучшает трофику нейронов.

В свете вышеизложенного терапевтическая эффективность АЛК (Диалипон Турбо) связана с антиоксидантными свойствами, вазорелаксацией, положительным метаболическим профилем, а также противовоспалительным потенциалом [39]. Более того, потребность больных в АЛК (Диалипон Турбо) определяется ее дефицитом при сахарном диабете [40]. АЛК (Диалипон Турбо) можно классифицировать как одну из молекул-кандидатов для предотвращения или замедления некоторых состояний, связанных с прогрессированием нескольких заболеваний.

Другим нейропротектором, повышающим степень адаптации мозга к ишемии, является Цитиколин. Имеется обширная доказательная база препарата, проверенная в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях. Его свойства направлены на увеличение жизнеспособности клеток, обеспечение восстановления нарушенных функций мозга [41]. Также доказаны нейроэндокринные, нейроиммуномодулирующие и нейрофизиологические преимущества.

При пероральном и парентеральном введении цитиколин высвобождает два основных компонента: цитидин и холин. Экспериментально показано, что цитиколин повышает уровни норадреналина и дофамина в ЦНС. Холин, входящий в состав цитиколина (Лира), служит основой для образования ацетилхолина, дефицит которого в головном мозге обуславливает развитие неврологических нарушений, в том числе расстройства памяти и других когнитивных функций. Благодаря этим фармакологическим механизмам цитиколин (Лира) оказывает нейропротекторное действие в условиях гипоксии и ишемии, уменьшая объем ишемического поражения, а также улучшая показатели обучения и памяти на животных моделях старения мозга [42, 43, 44]. Проконгитивные эффекты цитиколина и замедление развития возрастных поражений головного мозга могут быть связаны с его действием на повышение уровня фосфодиэфиров (ФДЭ) в головном мозге. В исследовании [45] принимали участие здоровые пациенты пожилого возраста. Через 6 нед. приема препарата наблюдалось увеличение ФДЭ головного мозга в среднем на 7,3% (включая глицерофосфохолин (ГФХ) и глицерофосфоэтаноламин (ГФЭ)) ($p=0,008$). Интересно, что повышение уровня ФДЭ коррелировало с улучшением вербального обучения по шкале Калифорнийского теста вербального обучения (CVLT). В другом исследовании [46] оценивалось влияние цитиколина на когнитивные функции с помощью CogState Battery. Этот тест оценивает, среди прочего, память, внимание и способность принимать решения. На основании полученных результатов 24 добровольца были разделены на три группы: с низкими результатами, средними результатами и высокими достижениями, по восемь человек в каждой. Затем в каждой группе некоторые люди получали плацебо, а некоторые получали цитиколин в дозах 500

или 1000 мг. По психомоторным навыкам пациенты в группе с низкими результатами и 500 мг ($p < 0,006$), и 1000 мг ($p < 0,001$) цитиколина значительно улучшили результаты по сравнению с теми, кто получал плацебо. Цитиколин (мы используем цитиколин производства «Фармак» Лира) почти во всех исследованиях оказался эффективным препаратом с точки зрения его влияния на когнитивные функции. У больных с деменцией различного

генеза он тормозил прогрессирование заболевания в период наблюдения и улучшал их повседневную деятельность.

Менеджмент. Новые рекомендации

Информация, полученная в результате клинических исследований, все чаще применяется в повседневной клинической помощи отдельным пациентам с диабетом, но пробелы в знаниях и менеджмен-

те все еще существуют. В работе G.J. Biessels, R.A. Whitmer «Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines» [29] представлено резюме рекомендаций по когнитивной дисфункции при диабете (таблицы 1, 2).

С практической точки зрения необходимо предпринять дополнительные шаги, чтобы полностью интегрировать эти рекомендации в повседневную жизнь.

Таблица 1. Краткое изложение рекомендаций по когнитивной дисфункции при диабете из недавних руководств

Ведение пожилых людей с диабетом 2 типа: глобальное руководство Международной федерации диабета (МФД), 2013

Оценка пожилых людей с диабетом должна быть многоаспектным и междисциплинарным процессом, предназначенным для сбора информации о медицинских, психосоциальных и функциональных возможностях. Использование когнитивных скрининговых тестов (например, MiniCog или MoCA) может быть рассмотрено для ежегодной оценки. Как минимум, консультация должна включать в себя вопросы о функциональных возможностях, когнитивном и психическом здоровье. Установить более мягкие цели лечения, особенно для контроля гликемии, у пациентов с когнитивными нарушениями

Диабет и деменция у пожилых людей: заявление о наилучшей клинической практике междисциплинарной национальной (Великобритания) экспертной рабочей группы, 2014

Регулярно проводите краткий когнитивный скрининг-тест в рамках процесса ежегодного обзора
Управление когнитивным дефицитом: обеспечьте устранение дефицита самоуправления в контексте когнитивных нарушений в партнерстве с лицами, осуществляющими уход
Устранить симптомы диабета и/или минимизировать риск терапии у людей с когнитивными нарушениями
Избегайте чрезмерного интенсивного управления
Используйте методы лечения, снижающие риск гипогликемии
Сосредоточьте обучение и поддержку на лицах, осуществляющих уход, а также на пациентах

Целевые показатели гликемии для пожилых пациентов с диабетом: Японское диабетическое общество / Японское общество гериатрии

Объединенный комитет по улучшению ухода за пожилыми пациентами с диабетом, 2016

Индивидуализируйте цели с учетом возраста, тяжести когнитивных нарушений и использования потенциально опасных препаратов, ассоциирующихся с тяжелой гипогликемией (например, инсулин, препараты сульфонилмочевины, глиниды). Например, когнитивно интактные люди в возрасте 65-75 лет, использующие инсулин: HbA1c <7,5%, нижний предел 6,5%; лица с MCI, использующие инсулин: HbA1c <8,0%, нижний предел 7,0%

Стандарты медицинской помощи при диабете пожилым людям: Американская диабетическая ассоциация (АДА), 2019

Скрининг для раннего выявления MCI или деменции показан взрослым в возрасте 65 лет и старше при первом посещении и ежегодно после этого

Пожилые люди, которые в остальном здоровы, с небольшим количеством сопутствующих хронических заболеваний и неповрежденной когнитивной функцией и функциональным статусом, должны иметь более низкие показатели гликемии (HbA1c <7,5% [58 ммоль/моль]); лица с множественными сопутствующими хроническими заболеваниями, когнитивными нарушениями или функциональной зависимостью должны иметь менее строгие показатели гликемии (HbA1c <8,0-8,5% [64-69 ммоль/моль])

Руководство АДА является обновлением предыдущих рекомендаций

Лечение диабета у пожилых людей: руководство по клинической практике эндокринного общества, 2019

Проведите когнитивный скрининг у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Повторять каждые 2-3 года после обычного результата скринингового теста для пациентов без когнитивных жалоб или повторный через 1 год после пограничного нормального результата теста

Пациентам с диагнозом когнитивных нарушений (например, MCI или деменция) предлагается упростить схемы приема лекарств и адаптировать целевые показатели гликемии (т.е. менее строгие)

Таблица 2. Предлагаемые шаги для оптимального внедрения руководящих принципов

Стратегии скрининга когнитивной дисфункции
<ul style="list-style-type: none"> • Разработать индивидуальные стратегии для определения того, кого следует проверять • Определить оптимальный скрининговый тест и частоту скрининга, имея в виду, что целью скрининга является оптимизация результатов лечения пациентов, а не просто диагностика деменции
Оценка тех, кто проводит положительный скрининг
<ul style="list-style-type: none"> • При использовании чувствительных инструментов скрининга у многих из тех, у кого положительный результат скрининга, не будет когнитивных нарушений • Необходимы надежные и эффективные диагностические протоколы для тех, у кого положительный результат скрининга
Ведение лиц с когнитивными нарушениями
<ul style="list-style-type: none"> • Разработать персонализированный медицинский подход к лечению диабета, помимо установления целевых показателей для контроля гликемии, где потенциальное влияние когнитивных нарушений оценивается в более широком контексте пациента, лица, осуществляющего уход, и факторов, связанных с лечением • Разработать схемы лечения диабета, которые являются эффективными и безопасными для людей с когнитивными нарушениями

Список литературы:

1. Fink A, Doerre A, Demuth I, Doblhammer G. Potential of prevention strategies for the modifiable risk factor type 2 diabetes with relation to the future number of dementia patients in Germany - a multi-state projection through 2040. *BMC Neurol.* 2022 Apr 26;22(1):157. doi: 10.1186/s12883-022-02682-6. PMID: 35468764; PMCID: PMC9040288.
2. Koekkoek PS, Janssen J, Kooistra M, Biesbroek JM, Groeneveld O, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ, Rutten GE. Case-finding for cognitive impairment among people with Type 2 diabetes in primary care using the Test Your Memory and Self-Administered Gerocognitive Examination questionnaires: the Cog-ID study. *Diabet Med.* 2016 Jun;33(6):812-9. doi: 10.1111/dme.12874. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26234771.
3. You Y, Liu Z, Chen Y, Xu Y, Qin J, Guo S, Huang J, Tao J. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021 Jun;58(6):671-685. doi: 10.1007/s00592-020-01648-9. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33417039.
4. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *Int J Mol Sci.* 2022 May 30;23(11):6144. doi: 10.3390/ijms23116144. PMID: 35682821; PIIKHD: PMC9181591.
5. Cuevas HE, Stuijbergen AK, Brown SA, Rock JL. Thinking about cognitive function: perceptions of cognitive changes in people with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2017;43(5):486-494. doi: 10.1177/0145721717729806.
6. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5 Suppl Guidelines):S265-S280. doi: 10.1046/j.1532-5415.51.5s.1.x.
7. International Diabetes Federation (IDF) (2013) Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. Available from www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html, accessed 15 March 2019).
8. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.
9. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018 Nov;53(11):1149-1160. doi: 10.1007/s00127-018-1581-3. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30182156; PMCID: PMC6208946
10. Luchsinger JA, Ryan C, Launer LJ. Diabetes and Cognitive Impairment. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KMV, Rewers M, Fradkin JE, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 24. PMID: 33651563.
11. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.
12. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis.* 2012;30 Suppl 2(0):S185-98. doi: 10.3233/JAD-2012-111433. PMID: 22433668; PMCID: PMC3372666. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis.* 2012;30 Suppl 2(0):S185-98. doi: 10.3233/JAD-2012-111433. PMID: 22433668; PMCID: PMC3372666.
13. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbaek G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738937; PMCID: PMC7392084.
14. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;14(10):591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7. PMID: 30022099; PMCID: PMC6397437.)
15. Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, Ávila-Funes JA, Aguilar-Salinas CA. Pathophysiological Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Dementia: Review of Evidence from Clinical, Translational and Epidemiological Research. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(6):456-470. doi: 10.2174/1573399815666190129155654. PMID: 30648514.
16. Rama, M.R. and G.R. Sagar, Association of Cognitive Impairment and Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. 2019.
17. Naguib R., et al. Cognitive impairment among patients with diabetes in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Middle East Curr. Psychiatry.* 2020;27(1):1-11.
18. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia.* 2020 Jan;63(1):3-9. doi: 10.1007/s00125-019-04977-9. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420699; PMCID: PMC6890615.
19. de Almeida Faria, A.C.R., Dall'Agnol, J.F., Gouveia, A.M. et al. Risk factors for cognitive decline in type 2 diabetes mellitus patients in Brazil: a prospective observational study. *Diabetol Metab Syndr* 14, 105 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00872-3>
20. Markus HS, Erik de Leeuw F. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *Int J Stroke.* 2023 Jan;18(1):4-14. doi:

- 10.1177/17474930221144911. PMID: 36575578; PJKHD: PMC9806465.
21. Pikula A, Howard BV, Seshadri S. Stroke and Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. *Diabetes in America*. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567972/>.
 22. Jackson K, Barisone GA, Diaz E, Jin LW, DeCarli C, Despa F. Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease? *Ann Neurol*. 2013 Oct;74(4):517-26. doi: 10.1002/ana.23956. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23794448; PMCID: PMC3818462.
 23. Ly H, Verma N, Wu F, Liu M, Saatman KE, Nelson PT, Slevin JT, Goldstein LB, Biessels GJ, Despa F. Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia. *Ann Neurol*. 2017 Aug;82(2):208-222. doi: 10.1002/ana.24992. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28696548; PMCID: PMC5568970.
 24. Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, Weigand SD, Senjem ML, Zeng G, Bernstein MA, Gunter JL, Pankratz VS, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Shaw LM, Trojanowski JQ, Knopman DS; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2010 Nov;133(11):3336-48. doi: 10.1093/brain/awq277. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20935035; PMCID: PMC2965425.
 25. Groeneveld O, Reijmer Y, Heinen R, Kuijff H, Koekkoek P, Janssen J, Rutten G, Kappelle L, Biessels G; COG-ID study group. Brain imaging correlates of mild cognitive impairment and early dementia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Dec;28(12):1253-1260. doi: 10.1016/j.numecd.2018.07.008. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30355471.
 26. Li C, Li C, Yang Q, Wang B, Yin X, Zuo Z, Hu X, Lai Y, Wang J. Cortical thickness contributes to cognitive heterogeneity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(21):e10858. doi: 10.1097/MD.000000000010858. PMID: 29794784; PJKHD: PMC6392513.
 27. Groeneveld O, Reijmer Y, Heinen R, Kuijff H, Koekkoek P, Janssen J, Rutten G, Kappelle L, Biessels G; COG-ID study group. Brain imaging correlates of mild cognitive impairment and early dementia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Dec;28(12):1253-1260. doi: 10.1016/j.numecd.2018.07.008. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30355471.
 28. Liu S, Hou B, You H, Zhang Y, Zhu Y, Ma C, Zuo Z, Feng F. The Association Between Perivascular Spaces and Cerebral Blood Flow, Brain Volume, and Cardiovascular Risk. *Front Aging Neurosci*. 2021 Aug 31;13:599724. doi: 10.3389/fnagi.2021.599724. PMID: 34531732; PMCID: PMC8438293.
 29. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2020 Jan;63(1):3-9. doi: 10.1007/s00125-019-04977-9. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420699; PMCID: PMC6890615.
 30. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S, Lovato LC, Lovato J, Margolis KL, O'Connor P, Lipkin EW, Hirsch J, Coker L, Maldjian J, Sunshine JL, Truwit C, Davatzikos C, Bryan RN; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011 Nov;10(11):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21958949; PMCID: PMC3333485.
 31. Laiteerapong N, Huang ES. Diabetes in Older Adults. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KMV, Rewers M, Fradkin JE, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 16. PMID: 33651542.
 32. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989.
 33. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J., Raskin P., Zinman B., Diabetes C., Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I., et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2005;353:2643-2653. doi: 10.1056/NEJMoa052187. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008;359:1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
 34. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: The "metabolic memory" *Vasc. Pharmacol*. 2012;57:133-138. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.005
 35. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the «metabolic memory». *Vascul Pharmacol*. 2012 Nov-Dec;57(5-6):133-8. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.005. Epub 2012 May 16. PMID: 22609133. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the «metabolic memory». *Vascul Pharmacol*. 2012 Nov-Dec;57(5-6):133-8. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.005. Epub 2012 May 16. PMID: 22609133.
 36. Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Jul 28;6(1):80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80. PMID: 25104975; PMCID: PMC4124142.
 37. Sancheti H, Akopian G, Yin F, Brinton RD, Walsh JP, Cadenas E. Age-dependent modulation of synaptic plasticity and insulin mimetic effect of lipoic acid on a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013;8:e69830. doi: 10.1371/journal.pone.0069830.
 38. Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, Martins N, Cho WC, Sharifi-Rad J. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356. doi: 10.3390/biom9080356.
 39. Altunina NV, Lizogub VG, Bondarchuk OM. Alpha-Lipoic Acid as a Means of Influence on Systemic Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Prior Myocardial Infarction. *J Med Life*. 2020 Jan-Mar;13(1):32-36. doi: 10.25122/jml-2020-0018. PMID: 32341698; PMCID: PMC7175430.
 40. Putilina MV. Kombinirovannoe primeneniye neiroprotektorov v terapii tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy [Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(11):58-63. Russian. doi: 10.17116/jnevro20161161158-63. PMID: 28091502.
 41. Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006 Sep;28 Suppl B:1-56. PMID: 17171187.
 42. Putilina MV. Personifitsirovannyi vybor preparatov — predshestvennikov kholina s pozitsii dokazatel'noi meditsiny [A personalized selection of choline precursors in evidence - based medicine]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2020;120(6):144-151. Russian. doi: 10.17116/jnevro2020120061144. PMID: 32678562.
 43. Nakazaki E, Mah E, Sanoshy K, Citrolo D, Watanabe F. Citicoline and Memory Function in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Nutr*. 2021 Aug 7;151(8):2153-2160. doi: 10.1093/jn/nxab119. PMID: 33978188; PMCID: PMC8349115.
 44. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Pettit V, Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Oct 12;12(10):3113. doi: 10.3390/nu12103113. PMID: 33053828; PMCID: PMC7601330.
 45. Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, Martins N, Cho WC, Sharifi-Rad J. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019 Aug 9;9(8):356. doi: 10.3390/biom9080356. PMID: 31405030; PMCID: PMC6723188.
 46. Knott V, de la Salle S, Choueiry J, Impey D, Smith D, Smith M, Beaudry E, Saghir S, Ilivitsky V, Labelle A. Neurocognitive effects of acute choline supplementation in low, medium and high performer healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015 Apr;131:119-29. doi: 10.1016/j.pbb.2015.02.004. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25681529.

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от «27» мая 2021 г. № N039404

Торговое наименование

Диалипон® Турбо

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Раствор для инфузий, 1,2 %, 50 мл

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ другие. Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ прочие. Тиоктовая кислота. Код АТХ A16AX01

Показания к применению

- периферическая (сенсорно-моторная) диабетическая полинейропатия

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или к какому-либо другому компоненту препарата
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Необходимые меры предосторожности при применении

При парентеральном применении тиоктовой кислоты существует риск возникновения аллергических реакций, включая анафилактический шок, поэтому пациенты должны находиться под соответствующим наблюдением. В случае появления симптомов (например, зуд, тошнота, недомогание), следует немедленно прекратить введение препарата и применять необходимые терапевтические мероприятия.

После применения препарата Диалипон® Турбо можно заметить измененный запах мочи, который не имеет клинического значения. Зафиксированы случаи развития аутоиммунного инсулинового синдрома (АИС) во время лечения тиоктовой кислотой. Пациенты с генотипом человеческого лейкоцитарного антигена (аллели HLA-DRB1*04:06 и HLA-DRB1*04:03) более склонны к развитию АИС при лечении тиоктовой кислотой. Аллели HLA-DRB1*04:03 (коэффициент восприимчивости к развитию АИС-1,6) особенно распространены у представителей европеоидной расы (в Южной Европе больше, чем в Северной), а аллели HLA-DRB1*04:06 (коэффициент восприимчивости к развитию АИС - 56,6) особенно распространены у японских и корейских пациентов.

АИС следует учитывать при дифференциальной диагностике спонтанной гипогликемии у пациентов, принимающих тиоктовую кислоту.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Эффективность цисплатина снижается при одновременном применении с препаратом Диалипон® Турбо. При применении тиоктовой кислоты больным сахарным диабетом возможно усиление сахароснижающего действия инсулина и пероральных противодиабетических средств, поэтому, особенно на начальной стадии лечения, рекомендуется тщательный контроль уровня сахара в крови. Во избежание симптомов гипогликемии в отдельных случаях может потребоваться снижение дозы инсулина или пероральных противодиабетических средств.

Регулярное употребление алкоголя является значительным фактором риска развития и прогрессирования полинейропатии и может препятствовать успеху в лечении тиоктовой кислотой. Поэтому пациентам с диабетической полинейропатией рекомендуется во время лечения и в периоды между курсами лечения препаратом Диалипон® Турбо максимально избегать употребления алкоголя.

Тиоктовая кислота реагирует *in vitro* с комплексами ионов металлов (например, с цисплатином), тиоктовая кислота образует малорастворимые комплексные соединения с молекулами сахаров (например, раствор левулозы).

Диалипон® Турбо несовместим с раствором глюкозы, раствором Рингера и растворами, которые, как известно, реагируют с SH- группами или дисульфидными мостиками.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Эффективность и безопасность применения препарата детям не установлены, поэтому его не следует назначать этой возрастной категории пациентов.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Во время беременности или лактации

Исследования репродуктивной токсикологии не выявили доказательств влияния тиоктовой кислоты на фертильность и беременность. Применение тиоктовой кислоты в период беременности не рекомендуется из-за отсутствия соответствующих клинических данных. Данных о проникновении тиоктовой кислоты в грудное молоко нет, поэтому применять ее в период кормления грудью не рекомендуется. Следует учитывать польза/риск от грудного вскармливания для ребенка, во время терапии тиоктовой кислотой кормящей женщины.

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

Во время лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом, другими механизмами или при занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психомоторных реакций, из-за возможности возникновения таких побочных реакций, как гипогликемия (головокружение и нарушение зрения).

Рекомендации по применению

Режим дозирования

В начале курса лечения препарат Диалипон® Турбо вводят внутривенно.

В основе терапии диабетической полинейропатии лежит оптимальная коррекция уровня сахара в крови пациента с диабетом.

Длительность лечения

Курс лечения – 2-4 недели.

Для дальнейшей терапии использовать пероральные формы препаратов тиоктовой кислоты в дозе 300-600 мг в сутки.

Метод и путь введения

Препарат Диалипон® Турбо вводить непосредственно из флакона (то есть без растворителя) в виде внутривенной капельной инфузии взрослым в дозе 600 мг в сутки (содержимое 1 флакона) в течение минимум 30 минут. В связи с тем, что α-липоевая кислота чувствительна к действию света, флаконы следует хранить в картонной упаковке до непосредственного их применения.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: тошнота, рвота и головная боль.

При случайном или преднамеренном применении внутрь очень высоких доз от 10 до 40 г тиоктовой кислоты в сочетании с алкоголем наблюдается тяжелая интоксикация, которая может вызвать летальный исход. Клиническая картина отравления в начале проявляется психомоторным возбуждением или нарушением сознания и в дальнейшем протекает с приступами генерализованных судорог и развитием лактатацидоза. Следствием интоксикации могут быть гипогликемия, шок, рабдомиолиз, гемолиз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, угнетение костного мозга и мультиорганный недостаток.

Лечение. При подозрении на значительную интоксикацию (>80 мг/кг массы тела тиоктовой кислоты и >50мг/кг массы тела у детей) показана немедленная госпитализация и проведение общепринятых мер (например, искусственная рвота, промывание желудка, применение активированного угля). Лечение приступов генерализованных судорог, лактатацидоза и других последствий интоксикации, угрожающих жизни больного, следует ориентировать на современные принципы интенсивной терапии и проводить симптоматически. До этого времени данных о целесообразности применения гемодиализа, методов гемоперфузии или гемодифльтрации в рамках форсированного выведения тиоктовой кислоты нет.

Указание на наличие риска симптомов отмены

При наличии вопросов по применению препарата обратиться к лечащему врачу.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Классификация частоты возникновения побочных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 - <1/10), нечасто (≥ 1/1000 - <1/100), редко (≥ 1/10000 - <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных определить частоту невозможно).

Нечасто

- Изменение или нарушение вкусовых ощущений
- Тошнота, рвота

Очень редко

- Тромбопатия
- Гипогликемия *

- Судороги, головная боль *, головокружение *, гипергидроз *
- Нарушение зрения * и двоение в глазах
- Геморрагическая сыпь (пурпура)
- Реакции в месте введения. После быстрой внутривенной инъекции часто возникают повышение внутричерепного давления, затруднение дыхания, которые проходят самостоятельно.

Частота неизвестна

- Аллергические реакции, такие как, кожная сыпь, крапивница, зуд, экзема, анафилактические реакции
- Аутоиммунный инсулиновый синдром (см. раздел «Специальные предупреждения»).

* Благодаря улучшенному усвоению глюкозы в крови, в некоторых случаях уровень сахара в крови может падать. Были описаны жалобы на появление симптомов гипогликемии, которые сопровождались головокружением, повышением потливости, головной болью и нарушением зрения.

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ГХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один мл раствора содержит **активное вещество** - меглиминовая соль альфа-липоевой кислоты, 23,354 мг, что соответствует 12 мг альфа-липоевой кислоты, **вспомогательные вещества:** меглиумин (N-метилглюкамин), полиэтиленгликоль 300 (макрогол 300), вода для инъекций.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачная желто-зеленого цвета жидкость.

Форма выпуска и упаковка

По 50 мл препарата разливают во флаконы из коричневого стекла 1 гидролитического класса, укуренные резиновыми пробками для инъекционных флаконов и обжатые алюминиевыми крышками, комбинированными с пластиковыми вставками или укуренные крышками с откидными колпачками.

На флаконы наклеивают этикетки-самоклейки.

По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках и соответствующим количеством пакетов из пленки полиэтиленовой черной вкладывают в упаковку из картона. Допускается на пачку с 10 флаконами наклеивать этикетку-самоклейку для контроля открытия пачки.

Срок хранения

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Сведения о производителе

АО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74. Тел.: +38 (044) 496 87 87, адрес электронной почты: info@famak.ua

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63. Тел.: +38 (044) 496 87 87, факс: +38 (044) 239 19 40 адрес электронной почты: info@famak.ua

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта)

организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
Представительство АО «Фармак» в Республике Казахстан Республика Казахстан, г. Алматы, индекс 050051, ул. Фонвизина, 22. Тел./факс: +7 (727) 339 86 91, электронный адрес: a.a.spetova@ar.mak.kz

Резорбция грыжи межпозвонкового диска. Феномен транзиторного увеличения размера

А.М. Ткачев^{1,2}, А.В. Епифанов², д.м.н. Е.С. Акарачкова³, А.В. Смирнова⁴, А.В. Илюшин¹, к.м.н. И.Е. Гордеева^{1,5}

¹ Клиника Ткачева, Волгоград

² Клиника Ткачева Епифанова, Москва

³ АНО «Международное общество «Стресс под контролем», Москва

⁴ Медицинский институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

Введение: консервативное лечение грыж межпозвонковых дисков (ГМПД) часто сопровождается уменьшением их размера или резорбцией. В настоящее время выявлено, что процесс резорбции грыжи может сопровождаться транзиторным увеличением ее размера. Однако данные о частоте этого феномена и его роли в процессе резорбции отсутствуют.

Цель исследования: определить частоту псевдопрогрессии, или транзиторного увеличения размера, ГМПД и его роль в процессе резорбции грыжи.

Материал и методы: в исследование включено 327 пациентов в возрасте $43,2 \pm 9,4$ года с грыжами шейного и поясничного отделов позвоночника, проходивших консервативное физиотерапевтическое лечение. У больных отмечалось уменьшение объема грыжи более чем на 50 %. Всем пациентам проводили от 3 до 9 МР-исследований в зависимости от скорости резорбции грыжи. Период наблюдения составлял от 1,5 до 18 мес.

Результаты исследования: у 285 (87,1 %) пациентов наблюдалось транзиторное увеличение размеров грыжи, что в 266 (81,3 %) случаях сопровождалось усилением сигнала на T2-взвешенных импульсных последовательностях в период от 2 до 5 мес. ($3,4 \pm 0,9$ мес.), после которого происходило последующее уменьшение размеров ГМПД. В 233 (71,2 %) случаях отмечалось усиление сигнала от ГМПД. У 195 (59,6 %) пациентов отмечалось частичное восстановление высоты межпозвонкового диска. Резорбция грыжи сопровождалась улучшением статики позвоночного столба у 85 (25,9 %) пациентов.

Заключение: транзиторное увеличение размера ГМПД — феномен псевдопрогрессии, наблюдающийся в процессе резорбции грыжи, может являться положительным прогностическим маркером и должен рассматриваться как возможный предиктор резорбции грыжи.

Ключевые слова: грыжа межпозвонкового отдела позвоночника; резорбция; псевдопрогрессия; феномен транзиторного увеличения размера

Для цитирования: Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Резорбция грыжи межпозвонкового диска. Феномен транзиторного увеличения размера. РМЖ. 2022;4:7–10.

Resorption of herniated intervertebral disc. Phenomenon of transient increase in size

A.M. Tkachev^{1,2}, A.V. Epifanov², E.S. Akarachkova³, A.V. Smirnova⁴, A.V. Ilyushin¹, I.E. Gordeeva^{1,5}

¹ Tkachev Clinic, Volgograd

² Tkachev Epifanov Clinic, Moscow

³ International Society "Stress under Control", Moscow

⁴ Medical Institute named after Berezin Sergey, St. Petersburg

⁵ Volgograd State Medical University, Volgograd

Background: conservative treatment of herniated intervertebral discs (HID) is commonly accompanied by a decrease in their size, which is called HID resorption. Currently, it has been revealed that a transient size increase can accompany the process of HID resorption. However, there is no data on this phenomenon frequency and its role in the resorption process.

Aim: to determine the frequency of pseudoprogression or transient size increase of HID and to determine its role in the process of HID resorption.

Patients and Methods: the study included 327 patients aged 43.2 ± 9.4 years with herniated lumbar and cervical disc who underwent conservative physical therapy. Patients had a decrease in HID size by over 50 %. All patients underwent from 3 to 9 MRI scans, depending on the rate of HID resorption. The follow-up period ranged from 1.5 to 18 months.

Results: in 285 (87.1 %) patients, there was a transient size increase of the hernia tissue, which was accompanied by a signal amplification on T2-weighted pulse sequences in the period from 2 to 5 months (3.4 ± 0.9 months) in 266 (81.3 %) cases, after which a subsequent decrease in the HID size occurred. In 233 (71.2 %) cases, there was an increase in the signal from HID. In 195 (59.6 %) patients, partial restoration of the intervertebral disc height was noted. An improvement in vertebral column statics accompanied HID resorption in 85 (25.9 %) patients. **Conclusion:** a transient size increase of HID is a pseudoprogression phenomenon observed during HID resorption. It can be a positive prognostic marker and should be considered as a presumable predictor of the HID resorption onset.

Keywords: herniated intervertebral disc; resorption; pseudoprogression; phenomenon of transient size increase

For citation: Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Resorption of herniated intervertebral disc. Phenomenon of transient increase in size. RMJ. 2022;4:7–10.



Введение

На фоне общего старения населения растет число пациентов с жалобами на боль в спине [1], однако, несмотря на высокую распространенность такой боли, понимание патофизиологии дегенеративных изменений позвоночника до сих пор является недостаточным. При возникновении грыж межпозвонковых дисков (ГМПД) ткани диска выступают в спинномозговой канал и могут вызывать симптомы неспецифической боли в спине или симптомы радикулопатии за счет воспаления и компрессии нервных корешков. Дегенерацию межпозвонкового диска (МПД) рассматривают в качестве одного из возможных этиологических факторов боли в спине [2–8]. Локальное возникновение болевого синдрома может быть обусловлено воспалением, связанным с дегенерацией тканей МПД, и увеличением сенсорной иннервации диска (дискогенные боли). По этой причине ряд авторов рассматривает МПД в качестве основной терапевтической мишени лечения боли в спине [4, 5].

Благодаря повышению качества нейровизуализационных методов исследования, особенно МРТ, было продемонстрировано, что при консервативном лечении ГМПД по мере облегчения симптомов иногда отмечается уменьшение размеров грыжевого выпячивания. Этот феномен был назван «резорбцией грыжи межпозвонкового диска» [9]. По данным метаанализа, частота этого феномена составляет 62,5–82,9 % [10]. Однако до сих пор не выявлены прогностические критерии резорбции, что важно для выбора тактики лечения пациентов с ГМПД. Кроме того, не совсем очевидны этапы резорбции. В ходе динамического МРТ-наблюдения за 135 пациентами с ГМПД, проведенного нами ранее, у 89 пациентов наблюдалось увеличение линейных размеров грыжи диска на 2–5 мм, которое предшествовало ее последующему уменьшению и было названо псевдопрогрессией ГМПД или транзиторным увеличением размера. Мы предположили, что данный феномен может рассматриваться как положительный про-

гностический признак последующего уменьшения размеров ГМПД [11]. Транзиторное увеличение может ошибочно трактоваться специалистами как отрицательная динамика и критически влиять на изменение стратегии лечения пациента.

Цель исследования: определить частоту псевдопрогрессии, или транзиторного увеличения размера, ГМПД и ее роль в процессе резорбции грыжи.

Материал и методы

Ретроспективное исследование включало 327 пациентов (178 (54,4 %) женщин и 149 (45,6 %) мужчин) в возрасте $43,2 \pm 9,4$ года с грыжами шейного и поясничного отделов позвоночника, проходивших консервативное физиотерапевтическое лечение (ФТЛ) и иглорефлексотерапию (от 2 до 6 курсов по 12 процедур с перерывами в 2–3 мес. между курсами в период с 2014 по 2019 г.), у которых в течение проводимого курсового лечения отмечалось уменьшение объема ГМПД более чем на 50 %. В исследование включали пациентов с корешковым синдромом шейной или поясничной локализации, индуцированным ГМПД, без выраженного неврологического дефицита и тяжелой сопутствующей патологии, отказавшихся от хирургического лечения.

Критерии включения: возраст пациентов от 20 до 70 лет; клинический диагноз ГМПД в соответствии с МКБ-10, подтвержденный данными МРТ (или КТ); длительность болевого синдрома до 6 нед.; тяжесть болевого синдрома в ноге не менее 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: эпилепсия; тяжелые психические заболевания; выраженные когнитивные расстройства; тяжелые, декомпенсированные соматические заболевания; беременность или лактация; наличие абсолютных показаний к хирургическому лечению; локальные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС) в течение последних 4 нед.; операции по поводу ГМПД в анамнезе; участие в других клинических исследованиях.

Пациенты в качестве анальгетической терапии получали адъювантные анальгетики — габапентин, amitриптилин или НПВП (по требованию). Дозу габапентина корректировали в соответствии со степенью выраженности боли (от 300 до 1800 мг/сут). Этот препарат назначался на основании данных о его эффективности при нейропатическом компоненте болевого синдрома в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества по изучению боли [12]. Эффективность габапентина при невропатической боли доказана (сила рекомендаций А, класс доказательности I) [12, 13].

Всех пациентов изначально подробно информировали о целях лечения, направленного на адекватное селективное обезболивание, стимулирование и отслеживание резорбции. Достичь этого предполагалось за счет сохранения воспалительной реакции, которая представляет собой естественный этап заживления тканей, а также за счет стимуляции местных воспалительных процессов посредством ФТЛ — лазеротерапией (действием многоволновой закрытой системы, в которой используется две длины волны — 808 и 905 нм, первая обладает противоотечным и противовоспалительным действием, вторая — обезболивающим действием). Пациентам не рекомендовали использовать инъекции ГКС во время прохождения лечения. В случае сильной боли допускался прием НПВП: ибупрофена в дозе 200–400 мг после еды или целекоксиба в дозе 100–200 мг после еды, а также аппликация лидокаиновой пластыря Версатис (экспозиция — 12 ч) курсом до 5 дней. На этот период рекомендовали прием гастропротекторов (омепразол).

МРТ проводилась на томографах 1,5 и 3,0 Тл с использованием T1, T2 и T2-STIR последовательностей в трех плоскостях с шагом 3 мм без расстояния между срезами. Количество исследований у каждого пациента составляло от 3 до 9 (9 исследований выполнено только 15 больным), в зависимости от скорости прогрессирования МРТ-изменений, с примерной периодичностью раз в

2–3 мес. Период наблюдения составлял от 1,5 до 18 мес. Кратность МРТ-исследований определялась клинической картиной (выраженностью болевого синдрома) и скоростью достижения резорбции.

Все изображения МРТ были проанализированы и обработаны двумя независимыми рентгенологами с опытом работы на МРТ более 7 лет. Затем данные сравнивали и усредняли. При достаточном уменьшении размеров грыжи, трактуемых как резорбция, и при сопоставимом клиническом улучшении курс ФТЛ и прием медикаментов завершался.

Результаты исследования

Грыжи МПД шейного отдела позвоночника были диагностированы у 52 (15,9 %) пациентов, поясничного — у 275 (84,1 %). У большинства пациентов продолжительность заболевания составляла от 3 до 12 мес.

Провоцирующими факторами последнего обострения болевого синдрома явились: подъем тяжестей, физическое перенапряжение, резкие повороты или длительное пребывание в неудобном положении — у 194 (59,3 %) человек (91 мужчина и 103 женщины); переохлаждение — у 54 (16,5 %) пациентов (18 мужчин и 36 женщин). Сочетание этих факторов наблюдалось у 58 (17,7 %) человек (27 мужчин и 31 женщина). У 21 (6,5 %) пациента (13 мужчин и 8 женщин) не удалось установить причину обострения.

Таблица. Распределение пациентов с транзитным увеличением ГМПД и без транзитного увеличения ГМПД в зависимости от продолжительности терапии

№ МРТ-контроля	Пациенты с транзитным увеличением ГМПД (n = 285)	Пациенты без транзитного увеличения ГМПД (n = 42)
3	65 (19,9 %)	8 (2,4 %)
4	172 (52,6 %)	16 (4,9 %)
5	20 (6,1 %)	7 (2,1 %)
6	13 (4,0 %)	3 (1,0 %)
7	8 (2,4 %)	5 (1,5 %)
8	7 (2,1 %)	3 (1,0 %)

В течение периода наблюдения все пациенты проходили курс ФТЛ, а также принимали препараты для купирования болевого синдрома.

В процессе исследования у всех больных наблюдалось постепенное снижение выраженности болевого синдрома и уменьшение размеров ГМПД.

Было обнаружено, что у 285 (87,1 %) пациентов на фоне клинического улучшения отмечалось транзитное увеличение ГМПД (см. таблицу) на 2–6 мм в линейных размерах (горизонтальном или вертикальном), что в 266 (81,3 %) случаях сопровождалось усилением сигнала на T2-взвешенных импульсных последовательностях. Транзитное увеличение размеров с одновременным изменением сигнала наблюдалось у большинства пациентов в период от 2 до 5 мес. ($3,4 \pm 0,9$ мес.) с начала лечения, после которого происходило последующее уменьшение размеров

ГМПД.

На рисунках 1–3 представлены снимки пациентов, включенных в исследование, наблюдавшихся от 6 до 12 мес., с регрессией ГМПД.

У 233 (71,2 %) пациентов отмечалось усиление сигнала от ГМПД, у 195 (59,6 %) пациентов — частичное восстановление высоты МПД, но не более чем на 2 мм.

Кроме того, резорбция грыжи сопровождалась улучшением статики позвоночного столба у 85 (25,9 %) пациентов — уменьшением или исчезновением сколиоза, восстановлением лордоза. Среднее время объективно зафиксированной резорбции ГМПД составило $4,8 \pm 0,6$ мес.

С того момента, как F.C. Guinto et al. [14] в 1984 г. впервые представили клинический случай спонтанного регресса ГМПД, растущее число исследований продемонстрировало данный феномен не только в поясничном, но также в грудном и шей-

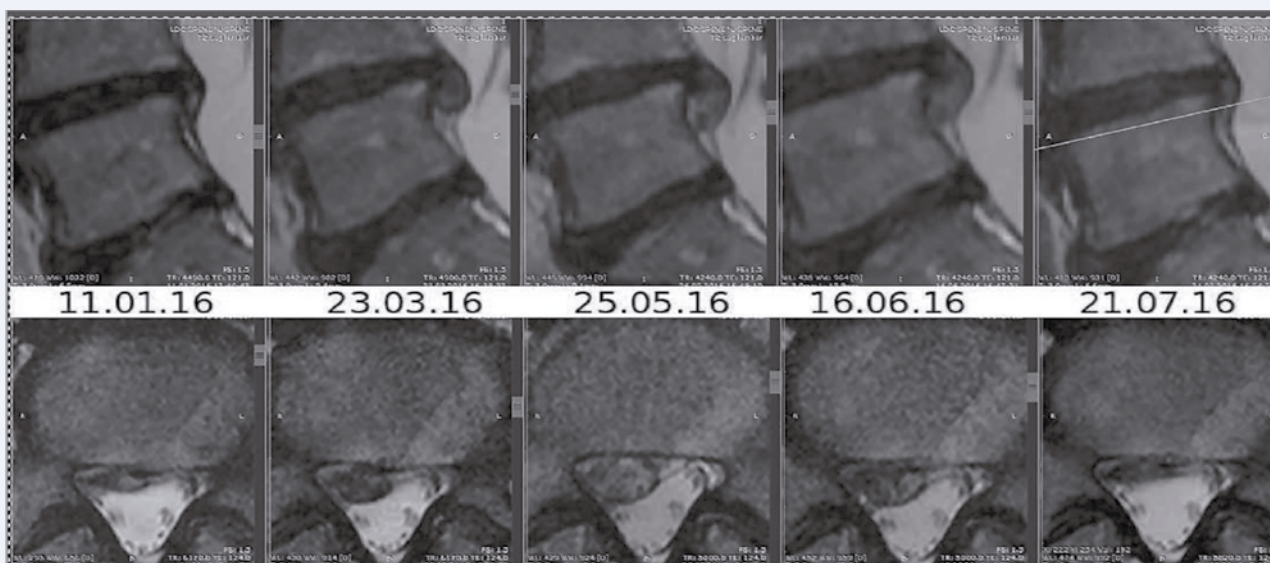


Рисунок 1. Мужчина, 45 лет. Наблюдение в течение 6 мес. Перед резорбцией ГМПД наблюдалось увеличение объема диска с преходящей амплификацией МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях



ном отделах позвоночника [15–17]. Основная теория резорбции ГМПД, которая нашла свое подтверждение в исследованиях, предполагает, что ткань пульпозного ядра после попадания в сосудистое пространство эпидуральной оболочки спинного мозга распознается иммунной системой как инородное тело и провоцирует воспалительную реакцию. Воспалительная реакция приводит к неоваскуляризации тканей поврежденного МПД, ферментативному разрушению его ткани и фагоцитозу макрофагами [18–21].

К прогностическим факторам относят размеры грыжи, целостность тканей и рентгенологические характеристики МПД с грыжей. По данным S.H. Ahn et al. [22], степень уменьшения ГМПД коррелировала с изначально большими размерами грыжевого выпячивания.

H. Komori et al. [21] пришли к заключению, что морфологические изменения по данным МРТ преимущественно соответствовали клиническому исходу, однако обнаруживаемые изменения несколько отставали от динамики регресса клинических проявлений. Исчезновение ГМПД часто наблюдалось в случаях грыж 3-го типа; предполагается, что этот феномен является результатом контакта с кровоснабжаемыми тканями. R.A. Autio et al. [23, 24] также опубликовали статью о маркерах спонтанной резорбции ГМПД. Авторы пришли к заключению, что усиление сигнала по контуру поврежденного МПД после введения контрастного вещества коррелировало с более высокой частотой спонтанной резорбции грыжи и предположительно было связано с ангиогенезом, который обеспечивает доступность тканей ГМПД для иммунной системы.

МРТ позволяет достоверно оценить состояние разрушенного МПД в связи с высокой чувствительностью метода к содержанию воды в тканях МПД. Но точность этого диагностического метода еще недостаточно высока для определения потенциального источника боли в спине и в настоящее время составляет около 70 % [25]. Для оценки состояния МПД чаще всего используют



Рисунок 2. Мужчина, 31 год. Наблюдение в течение 1 года. ГМПД на уровне L5–S1. Отмечается частичное восстановление высоты и МР-сигнала диска на уровне L5–S1 на фоне уменьшения объема ГМПД



Рисунок 3. Женщина, 32 года. Наблюдение в течение 9 мес. Грыжа на уровне C5–C6. Отмечается частичное восстановление высоты и МР-сигнала МПД C5–C6 на фоне уменьшения объема ГМПД в сочетании с восстановлением шейного лордоза

T2- и T1-взвешенные изображения. МРТ также используют для классификации повреждения МПД [26, 27].

Резорбция ГМПД может сопровождаться временным увеличением ее размеров и изменением ее структуры, вероятно, в результате воспалительной реакции и инфильтрации ткани грыжи иммунными клетками [9]. В данном исследовании мы подтвердили, что ранее замеченный феномен транзиторного увеличения ГМПД не должен рассматриваться только как отрицательная динамика консервативного лечения ГМПД, так как в большинстве случаев за ним следует уменьшение размеров ГМПД и клиническое улучшение.

В то же время остается открытым вопрос, когда увеличение размеров ГМПД с изменением сигнала на T2-взвешенных изображениях или без него может быть признаком ее рецидива или отрицательной динамики, что требует дополнительных исследований.

Заключение

В настоящей работе мы впервые использовали новый термин для МРТ-исследования позвоночника — «транзиторное увеличение размера ГМПД», чтобы описать феномен псевдопрогрессирования, который наблюдается в процессе резорбции ГМПД и определили его частоту. Данный феномен может являться положительным прогностическим фактором, когда одновременно с увеличением размера ГМПД происходит усиление сигнала на T2-взвешенных импульсных последовательностях, и должен рассматриваться как возможный предиктор резорбции ГМПД. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для определения визуализационных маркеров резорбции и более точного распределения пациентов на амбулаторном этапе для выбора консервативного или хирургического лечения.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>.

Впервые опубликовано в журнале РМЖ, № 4, 7–10, 2022 г.

Фармакокинетическое исследование биоэквивалентности ородиспергируемых таблеток

И.Г. Гордеев¹, Е.В. Оленева², А.А. Глобенко³, А.В. Капашин³, С.Н. Мосолов²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Резюме. В целях подтверждения биоэквивалентности новой ородиспергируемой (ОДТ) лекарственной формы препарата феназепам® и его традиционной пероральной формы было проведено открытое рандомизированное исследование сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности данных лекарственных форм у 48 здоровых добровольцев. Длительность периода изучения фармакокинетики препарата составляла 72 ч. Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила максимум 39 дней (сбор информации о нежелательных явлениях, сравнительный анализ профиля безопасности). Средняя максимальная концентрация (C_{\max}) действующего вещества в плазме крови добровольцев при приеме исследуемого ОДТ-препарата достигалась через 1,95 ч (T_{\max}) (в диапазоне от 0,67 до 4,00 ч), а при приеме перорального препарата сравнения – в среднем через 2,73 ч (в диапазоне от 1,00 до 12,00 ч) и составила 10,61 и 10,34 нг/мл соответственно. Средние площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» с момента приема препарата до забора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества в точке 72 ч (AUC_{0-72}) составили 376,59 ч × нг/мл при приеме исследуемого ОДТ-препарата и 378,44 ч × нг/мл при приеме перорального препарата сравнения. Анализ полученных фармакокинетических кривых показал, что доверительные интервалы, рассчитанные для разницы средних значений C_{\max} и AUC_{0-t} в логарифмической шкале с последующим обратным преобразованием ($C_{\max} = 1,03 (0,92-1,15)$ и $AUC_{0-t} = 0,99 (0,88 - 1,13)$), соответствуют условиям принятия биоэквивалентности (0,8-1,25). Значимых различий в профилях безопасности выявлено не было.

Ключевые слова: оральные дезинтегрируемые таблетки; биоэквивалентность; феназепам®

Контакт: info@valentapharm.com; Aleksey Kapashin; <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>; Mosolov S.N.; <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

Как цитировать эту статью: Гордеев И.Г., Оленева Е.В., Глобенко А.А., Капашин А.В., Мосолов С.Н. Фармакокинетическое исследование биоэквивалентности ородиспергируемых таблеток феназепам // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 19–25. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.37.97.003

Pharmacokinetic Study of Bioequivalence of Orodispersible Phenazepam Tablets

I.G. Gordeev¹, E.V. Oleneva², A.A. Globenko³, A.V. Kapashin³, S.N. Mosolov²

¹City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Department of Public Health, Moscow, Russia

²Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of the FSBI “National Medical Research Center for Psychiatry and Addiction named after V.P. Serbskij” Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

³“Valenta Pharm”, Moscow, Russia

Summary. In order to confirm the bioequivalence of the new, orodispersible (ODT) dosage form of the phenazepam® and its traditional oral form, an open randomized study of comparative pharmacokinetics, bioequivalence and safety of these forms in 1mg single dose was conducted in 48 healthy volunteers. The duration of the study period of the drug's pharmacokinetics was 72 hours. The total duration of the study for each volunteer was a maximum of 39 days (collection of information about adverse events, comparative analysis of the safety profiles). The average maximum concentration (C_{\max}) of the active substance in the blood plasma samples of volunteers when taking the studied ODT drug was reached after 1.95 h (T_{\max}) (in the range of 0.67 to 4.00 h), and when taking an oral comparison drug – after an average of 2.73 h (in the range of 1.00 to 12.00 h) and was 10.61 ng/ml and 10.34 ng/ml, respectively. The average square area under the pharmacokinetic curve “concentration – time” from the moment of taking the drug to the last blood sample with the determined concentration of the active substance at the point of 72 hours (AUC_{0-72}) was 376.59 h × ng/ml when taking the test ODT drug and 378.44 h × ng/ml when taking the oral comparison drug. Analysis of the pharmacokinetic curves showed that the confidence intervals calculated for the difference in the mean values of C_{\max} and AUC_{0-t} in the logarithmic scale with subsequent reverse conversion ($C = 1.03 (0.92 \div 1.15)$ and $AUC_{0-t} = 0.99 (0.88 \div 1.13)$), that correspond to the conditions for accepting bioequivalence (0,8÷1,25). There were no significant differences in tolerability profiles.

Key words: orally disintegrating tablets; bioequivalence; phenazepam®

Contact: info@valentapharm.com Aleksey Kapashin <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Mosolov S.N. <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

Citation. Gordeev I.G., Oleneva E.V., Globenko A.A., Kapashin A.V., Mosolov S.N. Pharmacokinetic study of bioequivalence of orodispersible phenazepam tablets // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv. – 2020. – No. 2. – P. 19–25. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.37.97.003



Введение

Внедрение в широкую практику орально дезинтегрируемых лекарственных форм стандартных препаратов, доступных для использования в различных медицинских специальностях, является одним из перспективных направлений для повышения эффективности терапии [5]. Понятие ородиспергируемой таблетки (ОДТ, *orally disintegrating tablets*) должно отвечать следующему определению: «Таблетка, которая при помещении в рот перед проглатыванием быстро в нем диспергируется» [1]. В этом случае растворение происходит за несколько секунд, что выгодно отличает данные лекарственные формы от традиционных сублингвальных таблеток, для растворения которых обычно требуется более минуты [2].

Терапевтический эффект после приема ОДТ по сравнению с традиционными лекарственными формами развивается не только быстрее, но и более предсказуемо [5]. Для орально диспергируемых лекарственных средств, содержащих действующие вещества, способные абсорбироваться в оральной полости, эквивалентный терапевтический эффект может быть достигнут с помощью меньших доз за счет увеличения биодоступности. Соответственно, при рациональном использовании ОДТ можно добиться существенных преимуществ по сравнению с традиционными таблетированными формами [3, 4].

В психиатрии одним из главных преимуществ использования ОДТ представляется возможность более быстрого получения терапевтического эффекта, по своей силе сопоставимого с эффектом традиционной пероральной формы, принимаемой вовнутрь, благодаря упрощению процесса приема препарата и ускорения его всасывания в системный кровоток. Кроме того, большое значение имеет существенное повышение комплаентности больных и раннее формирование приверженности терапии, в том числе благодаря физическому и социальному удобству подоб-

ного способа приема терапии [5]. Последнее наиболее важно для хорошо социализированных, работающих пациентов, поскольку позволяет избежать возможной дополнительной стигматизации [6].

В последнее время в литературе отмечается особый интерес к разработке орально диспергируемых форм анксиолитических препаратов, для которых скорость наступления эффекта во многих случаях является критически важным параметром. В частности, существуют технологические и фармакокинетические описания разработок быстрорастворимых форм таких препаратов, как оксазепам [7], клоназепам [8], диазепам [9], лоразепам [10] и алпразолам [11], причем последний в Европе и США к настоящему времени зарегистрирован в виде как ородиспергируемой лекарственной формы, так и сублингвальной.

Отдельно необходимо отметить такую важную область использования орально диспергируемых форм ряда анксиолитиков, как премедикация перед анестезией. При этом в процессе определения препарата выбора, помимо собственно высокой скорости достижения пиковой концентрации активного вещества в крови и, соответственно, быстрого наступления эффекта, большое значение имеют период полувыведения и общий профиль эффективности препарата с минимально выраженным седативным и значительным анксиолитическим эффектом. Данные требования существенно сужают круг препаратов, пригодных для использования в подобном качестве, тогда как применение ОДТ позволяет обойти ряд ограничений.

По данным маркетингового опроса, в 2018 г. наиболее часто назначаемым анксиолитиком бензодиазепинового ряда в Российской Федерации был бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам®) [12]. Наряду с анксиолитическим действием этот хорошо зарекомендовавший себя и проверенный временем препарат вызывает умеренную ре-

дукцию тревожных расстройств, обсессивно-фобической, ипохондрической и аффективно-бредовой симптоматики в результате уменьшения остроты и выраженности аффективного компонента [13]. Феназепам® стал первым бензодиазепином, представленным на отечественном рынке в форме ОДТ [14].

Известно, что одним из важнейших параметров оценки качества орально диспергируемой лекарственной формы является степень ее биоэквивалентности стандартному пероральному препарату, поскольку признание препаратов биоэквивалентными позволяет автоматически экстраполировать результаты доклинических исследований, проведенных в отношении референтного перорального лекарственного препарата, на воспроизведенный препарат в форме ОДТ. Согласно ГОСТ, два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтическими эквивалентами или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы [15]. Для определения скорости и степени абсорбции в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая «плазменная концентрация – время». Определенные фармакокинетические параметры и заранее установленные границы допустимых отклонений позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. AUC (площадь под кривой «концентрация – время») отражает степень воздействия (экспозиции) препарата. Максимальная концентрация в плазме C_{max} и время достижения максимальной концентрации в плазме T_{max} являются параметрами, на которые влияет скорость абсорбции действующего вещества из лекарственной формы [15].

Для упомянутых выше уже зарегистрированных в мире ОДТ-форм

бензодиазепинов их биоэквивалентность традиционным лекарственным формам подтверждалась как по результатам тестов *in vitro* и последующего статистического моделирования на их основе, так и по итогам клинических исследований на здоровых добровольцах [11]. Примером такого исследования является работа, посвященная оценке биоэквивалентности сублингвальной формы алпразолама в качестве исследуемого препарата и алпразолама быстрого высвобождения в качестве референтного, в которой исследовалась фармакокинетика обеих лекарственных форм на основе измерения плазменных концентраций активного вещества в крови добровольцев. По результатам данного исследования критерии биоэквивалентности для сублингвальной лекарственной формы алпразолама в дозе 1 мг по отношению к C_{max} и AUC по сравнению с референтной формулой алпразолама немедленного высвобождения в аналогичной дозировке были выполнены – соотношение скорректированных геометрических средних (90 %-ный доверительный интервал) для AUC_{0-t} и C_{max} составило 95,43 % (91,74, 99,27 %) и 88,27 % (83,68, 93,11 %), соответственно [11]. Вместе с тем на российском рынке алпразолам ОДТ не присутствует, и в отличие от феназепама препарат обладает коротким периодом полувыведения. С учетом сказанного разработка феназепама ОДТ представляется крайне актуальной задачей для медицинской службы Российской Федерации.

Цели и задачи исследования

В целях подтверждения биоэквивалентности феназепама ОДТ традиционной таблетированной форме препарата было проведено открытое рандомизированное в параллельных группах исследование сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности данных лекарственных форм у здоровых добровольцев. В качестве тестируемого препарата

использовался феназепам®, таблетки, диспергируемые в полости рта, в дозировке 1 мг, в качестве референтного – феназепам® для перорального приема, таблетки 1 мг.

Задачи данного исследования включали в себя сравнительную оценку относительной биодоступности и фармакокинетических параметров сравниваемых препаратов, оценку их биоэквивалентности на основе статистического анализа фармакокинетических данных, а также сравнительную оценку безопасности и переносимости тестируемого препарата и препарата сравнения на основании сбора информации о нежелательных явлениях.

Дизайн, материал и методы исследования

Всего в исследование было включено 48 здоровых добровольцев, мужчин и женщин, соответствующих критериям включения, каковыми являлись:

- наличие у участника верифицированного диагноза «здоров», подтвержденного данными медицинского анамнеза, физикального обследования, основных показателей жизнедеятельности (систолическое артериальное давление 100–130 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление 60–90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 60–80 уд./мин, нормальная температура тела), а также результатами лабораторного и инструментального обследования;
- индекс массы тела 18,5–30 кг/м²;
- отсутствие табакокурения или выкуривание не более 10 сигарет в сутки;
- готовность воздержаться от употребления алкоголя на протяжении всего периода участия в данном исследовании;
- готовность соблюдать приемлемые эффективные методы контрацепции начиная с периода скрининга и в течение двух месяцев после завершения исследования;
- наличие письменного добровольного информированного согласия.

Исследование состояло из следующих этапов: периода скрининга (дни 0–21, день 0 соответствовал дню госпитализации добровольца), периода собственно исследования (период приема исследуемых лекарственных препаратов и забора проб крови для фармакокинетического анализа) и периода последующего наблюдения (15 ± 2 -й день от приема исследуемых лекарственных препаратов) для оценки наличия нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Длительность периода изучения фармакокинетики препарата составляла 72 ч. Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила максимум 39 дней (сбор информации о нежелательных явлениях, сравнительный анализ профиля безопасности).

Участники, соответствующие критериям отбора, госпитализировались в стационар исследовательского центра накануне первого дня периода исследования, не менее чем за 12 ч до предполагаемого времени первого приема исследуемых лекарственных препаратов. Выписка из стационара осуществлялась после завершения всех процедур исследования на третий день после взятия последних образцов крови для фармакокинетического исследования и завершения всех процедур визита.

В первый день исследования добровольцы, соответствующие всем критериям включения, были рандомизированы (в соотношении 1:1) в одну из двух групп терапии, по 24 участника в каждой. Учитывая параллельный дизайн исследования, при котором сравниваемые группы должны быть сопоставимы по всем значимым переменным, по результатам скрининга перед исследователем стояла задача сформировать пары добровольцев, которые должны были быть сопоставимы между собой по полу, этнической принадлежности, статусу курения и возрасту (различие не более 10 % большего значения), индексу массы тела (различие не более 10 % большего значения). Добровольцы из одной



пары принимали препарат и проходили все процедуры исследования в один и тот же день. Рандомизация осуществлялась непосредственно в день приема препаратов и внутри каждой отдельной пары согласно предварительно сгенерированной методом случайных чисел таблице, сбалансированной по количеству добровольцев в каждой группе.

За время наблюдения оценивалось состояние витальных функций по результатам общего и биохимического анализа крови, показателям общего анализа мочи, показателям диастолического и систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела.

У каждого добровольца всего было отобрано 19 проб крови по 6 мл для анализа фармакокинетики. Кроме того, дополнительно проводился забор образцов крови в рамках анализа безопасности (общий, биохимический и серологический анализы крови) – около 15 мл крови на скрининге и 10 мл крови через 72 ч после приема исследуемых лекарственных препаратов. Изучаемые препараты принимались однократно внутрь в дозе 1 мг.

Забор проб крови для фармакокинетического анализа осуществлялся перед приемом исследуемых лекарственных препаратов (0 мин), через 20, 40 мин; 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 70 и 72 ч после приема исследуемых лекарственных препаратов.

В качестве основных исследуемых фармакокинетических параметров были рассмотрены AUC_{0-72} (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» с момента приема препарата до забора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества в точке 72 ч) и C_{max} (максимальное измеренное значение концентрации лекарственного препарата в плазме крови добровольца).

Оценка НЯ проводилась путем фиксации частоты их возникновения на всех этапах забора крови после приема исследуемых лекар-

ственных препаратов и в течение 39 дней катамнестического периода.

Протокол и документы клинического исследования были одобрены Министерством здравоохранения РФ (включая одобрение Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, выписка из протокола № 136 от 08 ноября 2016 г.). Разрешение Министерства здравоохранения РФ № 23 на проведение настоящего клинического исследования было получено компанией АО «Валента Фарм» 20 января 2017 г.

Также перед началом исследования все соответствующие документы были одобрены Независимым этическим комитетом при ГКБ № 15 им. О.М. Филатова (выписка из протокола заседания от 18 ноября 2016 г.).

После определения концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина во всех образцах плазмы крови были построены усредненные фармакокинетические кривые для исследуемого и референтного препаратов, что позволило выполнить сравнительный анализ таких определяющих биоэквивалентность фармакокинетических параметров, как средняя максимальная концентрация вещества в плазме (C_{max}) и площади под кривой «концентрация – время» (AUC_{0-72}).

Адаптивный дизайн исследования был спланирован по методу Potvin (Method C) с адаптацией под параллельный дизайн. Предполагалось, что исследование будет состоять из двух идентичных по дизайну этапов.

На этапе I в исследование было включено 48 добровольцев, мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 45 лет включительно, соответствовавших всем требованиям критериев включения/невключения. Добровольцы были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 по 24 участника в каждую группу. Предполагалось, что в случае необходимости могло быть принято решение о переходе на этап II настоящего исследования. На этапе II был запланирован дополнительный набор добровольцев (в

соотношении 1:1 в каждую группу). Планировалось, что цели, задачи исследования, критерии отбора добровольцев и график процедур клинической фазы на этапе II будут такими же, как на этапе I. Предполагалось, что в случае необходимости дополнительного набора всего в исследование могло быть включено около 96 добровольцев (по 48 участников в каждой группе). Однако размер выборки мог быть скорректирован в большую или меньшую сторону после промежуточного анализа данных, полученных на этапе I настоящего исследования.

Согласно адаптивному дизайну исследования биоэквивалентности в параллельных группах, после завершения этапа I был проведен промежуточный анализ, в котором оценивалась как биоэквивалентность, так и мощность при $\alpha = 0,05$. Гипотеза о биоэквивалентности принималась при условии, что значения 90%-ных доверительных интервалов для разницы средних логарифмически преобразованных значений C_{max} и AUC оказываются в пределах границ эквивалентности 0,80–1,25.

Сравнение первичных фармакокинетических параметров AUC_{0-72} и C_{max} было проведено с помощью t -критерия для независимых (парных) выборок. Для этого после предварительного логарифмического преобразования значений AUC_{0-72} и C_{max} был проведен сравнительный анализ и на основе его результатов были построены доверительные интервалы (в логарифмической шкале). Затем полученные доверительные интервалы были подвергнуты обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения геометрических средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения.

После этапа I исследования промежуточный анализ показал, что доверительные интервалы, рассчитанные для разницы средних значений C_{max} и AUC_{0-72} в логарифмической шкале с последующим обратным преобра-

зованием ($C_{max} = 1,03 (0,92-1,15)$ и $AUC_{0-72} = 0,99 (0,88-1,13)$), соответствуют условиям принятия биоэквивалентности, т.е. пределам эквивалентности (0,8–1,25). При этом значение мощности для значений C_{max} и AUC_{0-72} составило 85,9 и 85,8 % соответственно, что выше установленной статистической мощности (более 80 %).

Таким образом, анализ мощности исследования в соответствии со схемой адаптивного дизайна исследования биоэквивалентности Method C (Potvine at all) явился подтверждением правомерности принятия решения о завершении настоящего исследования после этапа I (согласно протоколу), т.е. при условии доказательства гипотезы биоэквивалентности с подтверждением установленной статистической мощности исследования более 80 % при размере выборки добровольцев по 24 в каждой группе (T и R).

Обработка фармакокинетических данных, данных о безопас-

ности и оформление результатов исследования выполнялось в соответствии с Руководством по проведению клинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова и Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза с помощью статистических пакетов Phoenix WinNonlin 7.0, Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина в плазме крови добровольцев при приеме исследуемого ОДТ-препарата достигалась через 1,95 ч (T_{max}) (в диапазоне от 0,67 до 4,00 ч), а при приеме перорального препарата сравнения – в среднем через 2,73 ч (в диапазоне от 1,00 до 12,00 ч) и составила 10,61 нг/мл и 10,34 нг/мл соответственно (см. таб. 1, рис. 1).

Средние площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» с момента приема препарата до забора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества в точке 72 ч (AUC_{0-72}) составили 376,59 ч × нг/мл при приеме исследуемого ОДТ-препарата и 378,44 ч × нг/мл при приеме перорального препарата сравнения. Анализ полученных фармакокинетических кривых показал, что доверительные интервалы, рассчитанные для разницы средних значений C_{max} и AUC_{0-t} в логарифмической шкале с последующим обратным преобразованием ($C_{max} = 1,03 (0,92-1,15)$ и $AUC_{0-t} = 0,99 (0,88-1,13)$), соответствуют условиям принятия биоэквивалентности, т.е. пределам эквивалентности (0,8–1,25).

При анализе профиля безопасности было установлено, что все зарегистрированные НЯ были легкой степени тяжести и разрешились без последствий, при этом все

Таблица 1. Концентрация феназепама® в разное время после приема

Препарат	Концентрация в разное время после приема, ч										
	0	0,33	0,67	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	6
Феназепам®, ОДТ, 1 мг, С (нг/мл)	0	1,37	5,71	8,67	9,5	9,66	9,51	8,77	8,48	8,18	6,73
Феназепам®, таблетки, 1 мг, С (нг/мл)	0	1,29	4,51	6,89	8,4	8,19	9,02	7,89	8,32	8,01	6,63

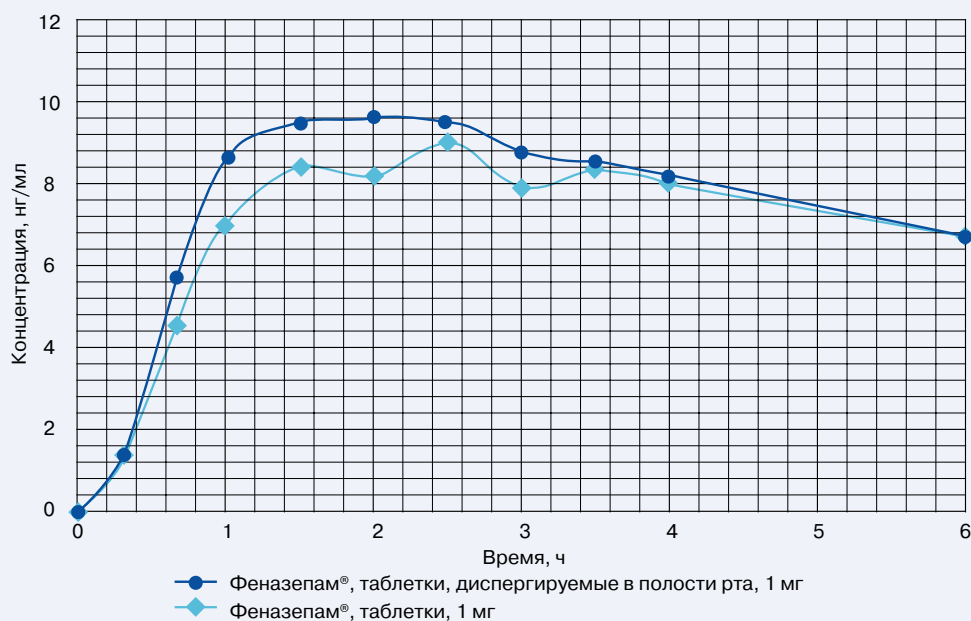


Рисунок 1. Сравнительные фармакокинетические кривые ородиспергируемой и традиционной таблетированных лекарственных форм феназепама



они были оценены как связанные с исследуемым препаратом. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного СНЯ и ни одного случая досрочного прекращения участия добровольцев в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ, связанных с исследуемым препаратом.

В ходе исследования у 48 добровольцев было зарегистрировано в общей сложности 40 НЯ: 20 НЯ у 14 (58,33 %) добровольцев группы препарата «феназепам[®], таблетки диспергируемые в полости рта, 1 мг»; и 20 НЯ у 12 (50,00 %) добровольцев группы препарата «феназепам[®], таблетки 1 мг». В обеих группах зарегистрированы следующие НЯ: синусовая брадикардия – у 19 пациентов, сонливость – у 14, удлинение интервала QT, гипербилирубинемия, анемия, головная боль, укорочение и удлинение интервала PR, синусовая тахикардия – по одному случаю. Характер и частота НЯ в группах были сопоставимы и не имели статистически значимых различий.

Наиболее часто регистрируемые в исследовании НЯ в группах двух исследуемых препаратов полностью соотносились с известными данными о феназепаме[®], согласно которым чаще всего при его приеме наблюдается чрезмерная сонливость [13]. Также следует отметить, что в рамках данного исследования частота сонливости в группе ОДТ-формы феназепаме[®] были зарегистрированы у 5 субъектов из 24, в то время как в группе традиционной формы препарата – у 9 субъектов из 24.

Статистический анализ исходных и конечных физикальных показателей испытуемых продемонстрировал отсутствие различий между группами терапии по показателям и числу клинически значимых отклонений лабораторных данных и оценке витальных функций.

Обсуждение

В соответствии с требованиями ГОСТ по установлению биоэквивалентности препаратов, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что новая

ородиспергируемая форма феназепаме является биоэквивалентной его традиционной пероральной форме, что позволяет применять оба препарата в соответствии с общим режимом дозирования по идентичному спектру показаний. Вместе с тем феназепам[®] ОДТ имеет ряд собственных фармакокинетических особенностей, потенциально обуславливающих его преимущества перед традиционной формой препарата и открывающих новые перспективы его практического применения в клинической практике. В частности, было установлено, что время достижения максимальной плазменной концентрации (T_{max}) у феназепаме[®] ОДТ в среднем на 47 мин меньше, чем у традиционной формы, что позволяет не только говорить о большей скорости всасывания ородиспергируемого препарата, которое, по-видимому, уже происходит в ротовой полости, но и предположить более быстрое наступление клинического эффекта, в первую очередь анксиолитического и седативного. Данное обстоятельство представляется особенно важным в свете преимущественной эффективности феназепаме у пациентов с простыми по структуре тревожно-астеническими, тревожными и тревожно-фобическими расстройствами [17–19], когда скорость наступления противотревожного эффекта подчас является приоритетной по сравнению с его мощностью.

В то же время отсутствие эффекта резкого повышения максимальной плазменной концентрации, о чем свидетельствует сопоставимость C_{max} обеих рассматриваемых форм феназепаме, позволяет сохранить оптимальный профиль безопасности с отсутствием избыточного гипноседативного действия. Более того, данный побочный эффект развивался у заметно меньшего числа добровольцев в группе испытуемых, принимавших ОДТ-форму феназепаме, по сравнению с группой добровольцев, получавших традиционную лекарственную форму. Несмотря на

недостаточное число наблюдений для статистически убедительного анализа данного обстоятельства, подобная тенденция должна стать основой для дальнейших клинических исследований.

Сочетание вышеописанных фармакокинетических особенностей, а именно: высокой скорости достижения пиковой концентрации активного вещества в крови при умеренной выраженности седативного эффекта, – открывает перед феназепамом[®] ОДТ большие перспективы в качестве средства для премедикации, поскольку удовлетворяет главному требованию, предъявляемому к таким препаратам, – быстрому наступлению анксиолитического эффекта при отсутствии избыточной седации. Кроме того, говоря о профиле безопасности ородиспергируемой формы феназепаме, нельзя не упомянуть, что в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая досрочного прекращения участия в исследовании вследствие НЯ, а также каких-либо отклонений в соматическом состоянии добровольцев и лабораторных показателей.

Заключение

Таким образом, данные открытого рандомизированного сравнительного фармакокинетического исследования подтверждают биоэквивалентность новой ородиспергируемой и традиционной таблетированных форм феназепаме, что позволяет применять их в клинической практике по общим показаниям в идентичных дозировках, ориентируясь на единые терапевтические схемы и режимы дозирования.

Вместе с тем ородиспергируемая форма феназепаме имеет ряд преимуществ, заключающихся прежде всего в более быстром начале действия и в удобстве приема, связанным с отсутствием необходимости запивать таблетку водой и, соответственно, возможностью принять препарат незаметно для окружающих. Эти свойства могут быть востребованы, например,

при купировании панических атак и других пароксизмальных тревожных состояний, обеспечивая не только высокую анксиолитическую эффективность, но и социальный комфорт. Кроме того, растворение препарата в ротовой полости обеспечивает более высокую комплаентность и облегчает прием препарата у пациентов с дисфагией, расширяя потенциал

применения данной лекарственной формы у тяжелых больных как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. На основании результатов, полученных в исследованиях других бензодиазепиновых анксиолитиков, отдельно хотелось бы отметить потенциальные перспективы использования феназепама® ОДТ в качестве средства премедикации, что суще-

ственно увеличило бы диапазон его терапевтических возможностей не только в психиатрии и неврологии, но и в анестезиологии. Вместе с тем для подтверждения, описанного выше потенциала ородиспергируемого феназепама в практике необходимо проведение дополнительных сравнительных рандомизированных клинических исследований.

Список литературы:

1. Green G. Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets // *Pharmeuropa*. – 1998, Dec. – Vol. 10, No. 4. – P. 547.
2. San L., Casillas M., Ciudad A., Gilaberte I. Диспергируемые таблетки оланзапина: обзор эффективности и комплаенса (реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. – 2011. – № 4. – С. 51–58.
3. Козлова Ж.М., Заболотная П.Г., Маслова М.Н. Быстродиспергируемые оральные системы доставки. // *Новая наука: от идеи к результату*. – 2015. – № 2. – С. 75–78.
4. Ghosh T., Pfister W. *Drug Delivery to the Oral Cavity*. – Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. – 414 p.
5. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Ородиспергируемые лекарственные формы: возможности применения в психиатрии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2018. – № 4. – С. 31–39.
6. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Новые возможности терапии психических и соматических заболеваний с использованием препарата Элицея® Ку-Таб® (обзор литературы) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2017. – № 19 (4). – С. 51–60.
7. Barrett R, James P, MacLeod K. Oxazepam premedication in neurosurgical patients. The use of a fast-dissolving oral preparation of oxazepam as a preoperative anxiolytic drug in neurosurgical patients // *Anaesthesia*. – 1984. – Vol. 39. – P. 429–432.
8. Shirsand B., Suresh S., Swamy P.V. et al. Design and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Clonazepam // *Indian J Pharm Sci*. – 2008, Nov.–Dec. – Vol. 70 (6). – P. 791–795. – DOI: 10.4103/02500 474X.49125
9. Abed K.K., Hussein A.A., Ghareeb M.M., Abdulrasool A.A. Formulation and Optimization of Orodispersible Tablets of Diazepam // *AAPS Pharm Sci Tech*. – 2010. – Vol. 11, No. 1. – P. 356–361.
10. Van de Velde A., Camu F. Efficacy of lorazepam oral fast dissolving drug formulation (FDDF) in anesthesia premedication in adults: a double-blind placebo controlled comparison // *Acta Anaesthesiol Belg*. – 1988. Vol. 39 (2). – P. 95–100.
11. Damle B., Tarabar S., Kuruganti U. et al. Bio-equivalence of Alprazolam Sublingual Tablet Formulation and Alprazolam Immediate Release Tablet in Healthy Volunteers // *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 149–153.
12. PrIndex (Prescription Index) Monitoring of prescribing physicians. Comcon Pharma. – Available at: <http://www.comcon-2.com/default.asp?trID=284> (accessed May, 12, 2020).
13. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007. – 222 с.
14. Государственный реестр лекарственных средств, данные на октябрь 2018. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=феназепам&m=tn> (дата обращения 12.05.2020).
15. ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. Дата введения 01.08.2018.
16. Fuglsang A.A. Sequential Bioequivalence Design with a Potential Ethical Advantage // *AAPS J*. – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 843–846.
17. Александровский Ю.А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. – 2003. – № 3. – С. 94–96.
18. Дубницкая Э.Б., Басов А.М. Применение феназепама при терапии невротических состояний // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 1978. – № 9. – С. 1382–1388.
19. Незнамов Г.Г. Клинико-фармакологический анализ действия сочетаний психотропных препаратов у больных с пограничными состояниями // *Новое в терапии и организации помощи больным с пограничными нервно-психическими расстройствами*. – М., 1986. – С. 46–50.

Феназепам®

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

Торговое наименование

Феназепам®

Международное непатентованное название

-

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, диспергируемые в полости рта, 0.25 мг, 0.5 мг и 1 мг

Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Психолептики. Анксиолитики другие.

Код АТХ: N05BX

Показания к применению

- купирование приступов тревоги, агитации, страха (включая панические атаки, и другие состояния, сопровождающиеся повышенной раздражительностью, напряженностью, эмоциональной лабильностью)
- невротические, неврозоподобные, психопатические и психопатоподобные состояния, реактивные психозы, вегетативные дисфункции, ипохондрическо-сенестопатический синдром (в том числе резистентные к действию других транквилизаторов)
- расстройства сна
- профилактика состояний страха и эмоционального напряжения
- в качестве вспомогательного средства для лечения пациентов с височной и миоклонической эпилепсией
- повышенный мышечный тонус, гиперкинезы и тики, ригидности мышц при поражении центральной нервной системы (ЦНС)
- в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу (в том числе к другим бензодиазепинам) или вспомогательным веществам. Кома, шок, миастения, закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность), острые отравления алкоголем (с ослаблением жизненно важных функций), наркотическими анальгетиками и снотворными средствами, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (возможно усиление дыхательной недостаточности), острая дыхательная недостаточность, тяжелая депрессия (могут проявляться суицидальные наклонности), беременность (особенно I триместр), период грудного вскармливания. Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность Феназепам® не определены).

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении Феназепам® снижает эффективность леводопы у пациентов с паркинсонизмом.

Феназепам® может повышать токсичность зидовудина.

Отмечается взаимное усиление эффекта при одновременном применении антипсихотических, противозипелептических или снотворных

средств, а также центральных миорелаксантов, наркотических анальгетиков, этанола.

Ингибиторы микросомального окисления повышают риск развития токсических эффектов. Индукторы микросомальных ферментов печени уменьшают эффективность.

Феназепам® повышает концентрацию имипрамина в сыворотке крови.

При одновременном применении с гипотензивными средствами возможно усиление антигипертензивного действия.

На фоне одновременного назначения с клозапином возможно усиление угнетения дыхания.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Независимо от приема пищи. Таблетку принимают сразу же после ее извлечения из упаковки. Таблетку следует держать на языке до ее полного растворения и затем проглотить, не запивая жидкостью.

При выраженной агитации, страхе, приступах тревоги по типу панической атаки (сердцебиение, страх, усиленное потоотделение и т.д.) прием препарата начинают с дозы 1-2 мг, вторя при необходимости приём каждые 1,5 часа по 1 мг до полного купирования симптомов.

Для лечения невротических, психопатических, неврозоподобных и психопатоподобных состояний начальная доза – 0,5-1 мг 2-3 раза в сутки. Через 2-4 дня с учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 4-6 мг/сут.

При нарушениях сна – 0,25-0,5 мг за 20-30 мин до сна.

При лечении эпилепсии – 2-10 мг/сут.

При повышенном мышечном тонусе, гиперкинезах и тиках, ригидности мышц при поражении ЦНС препарат назначают по 2-3 мг 1-2 раза в сутки.

Для лечения алкогольной абстиненции – внутрь, по 2-5 мг/сут.

Разовая доза обычно составляет 0,5-1 мг. Средняя суточная доза – 1,5-5 мг, ее разделяют на 2-3 приема, обычно по 0,5-1 мг утром и днем и до 2,5 мг на ночь. Максимальная суточная доза – 10 мг.

Во избежание развития лекарственной зависимости при курсовом лечении продолжительность применения Феназепам® составляет 2 недели (в отдельных случаях длительность лечения может быть увеличена до 2 месяцев). При отмене Феназепам® дозу уменьшают постепенно.

Метод и путь введения

Внутрь.

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя

РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

от «14» 12 2021 г.

№ N045896, № N045897, № N045900

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

активное вещество: бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, 0.25 мг или 0.50 мг или 1.00 мг
вспомогательные вещества: бетадекс (бета-циклодекстрин), перлитол флэш (маннитол и крахмал кукурузный), магния стеарат.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки белого или почти белого цвета круглой плоскоцилиндрической формы с фаской с двух сторон (для дозировок 0.25 и 0.5 мг), с фаской с двух сторон и риской с одной стороны (для дозировки 1 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года.

Не применять после истечения срока годности!

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Валента Фарм», Россия
141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.
Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63
Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Валента Фарм», Россия
141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.
Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63
Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

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

Представительство Акционерного общества «Валента Фармацевтика» в Республике Казахстан

Республика Казахстан, 050009, город Алматы,

Алмалинский район, проспект Абая,

дом № 151, офис № 1106

Тел: +7 (727) 3341551 вн.4027

Моб. +7 771 779 79 37

Электронный адрес: asia@valentapharm.com

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-17-20

Оценка равновесия и объективизация головокружения у пациентов с вестибулярной мигренью



Е.М. Илларионова, Н.П. Грибова
 ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Смоленск

Цель исследования: изучение состояния баланса у пациентов с вестибулярной мигренью (ВМ) и возможностей использования специальной комплексной программы стабилметрических методик для объективизации головокружения у них.

Дизайн: открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 188 больных. Первая группа — 94 пациента с подтвержденной ВМ (согласно критериям Международной классификации головной боли). Вторая группа — 94 пациента с простой мигренью. Группа стабилметрического контроля — 94 здоровых человека. Для оценки состояния равновесия и объективизации головокружения использовался специальный комплексный метод с набором стабилметрических тестов.

Результаты. Максимально выраженные изменения исследуемых стабилметрических параметров зафиксированы у пациентов с ВМ. Основные спектры частот у этих больных находились в области 0,3 Гц и выше 2 Гц, что свидетельствует о дисфункциональности постуральной системы и вестибулярной составляющей в частности. Скорость отклонения центра давления и площадь стакинезиограммы были увеличены и у больных второй группы по сравнению с таковыми в группе контроля, но статистически значимые различия наблюдались только в результатах оптокинетического теста, сенсорно-вестибулярного и тандемного тестов с закрытыми глазами.

При сравнении двух клинических групп исследуемые базовые стабилметрические параметры всех провокационных тестов значимо различались. Исключение визуального контроля, так же как нестандартная визуальная стимуляция, существенно сказывались на изменениях анализируемых параметров. **Заключение.** Использование специализированных стабилметрических тестов (оптокинетической стимуляции, сенсорно-вестибулярного и тандемного тестов), представленных в данной работе, позволяет оценить состояние равновесия и получить количественную оценку вестибулярной дисфункции у пациентов с ВМ и объективизировать головокружение.

Ключевые слова: головокружение; равновесие; вестибулярная мигрень; компьютерная стабилметрия.

Вклад авторов: Илларионова Е.М. — сбор клинического материала, обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Грибова Н.П. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Илларионова Е.М., Грибова Н.П. Оценка равновесия и объективизация головокружения у пациентов с вестибулярной мигренью. Доктор.Ру. 2021; 20(9): 17–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-17-20

Assessment of the Balance and Dizziness Objectification in Patients with Vestibular Bilous Headache

E.M. Illarionova, N.P. Gribova¹

¹ Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya Str., Smolensk, Russian Federation 214019

Study Objective: To study the balance in patients with vestibular bilious headache (BH) and possible use of a special comprehensive stabilometrical program for dizziness objectification in them.

Study Design: open comparative study.

Materials and Methods. The study included 188 patients. Group 1 were 94 patients with confirmed BH (according to the International Headache Classification). Group 2 were 94 patients with common migraine. The stabilometrical control group included 94 healthy subjects. The balance and dizziness objectification were assessed using a special comprehensive method comprising a set of stabilometrical tests. **Study Results.** The most marked changes in stabilometrical parameters were recorded in patients with BH. Primary frequency spectra of these patients were in a range of 0.3 Hz and above 2 Hz, showing the dysfunction of the postural system and vestibular component in particular. The rate of pressure centre



deviation and statokinesigram area were increased in the patients from group 2 vs controls; however, statistically significant differences were noted only in opticokinetic test, sensory and vestibular, and closed-eye tandem results.

Comparison of the two clinical groups demonstrates significant differences in basic stabilometrical parameters of all challenge tests. Visual control exclusion as well as substandard visual stimulation had significant impact on changes in the analysed parameters.

Conclusion. The use of special stabilometrical tests (opticokinetic stimulation, sensory and vestibular and tandem tests) described in this article allows assessing the balance, quantifying vestibular dysfunction in patients with BH, and objectifying dizziness.

Keywords: dizziness; balance; vestibular migraine; computer-aided stabilometry

Contributions: Illarionova, E.M. — clinical material collection, patient examination, review of thematic publications, data processing, data analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article;

Gribova, N.P. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Illarionova E.M., Gribova N.P. Assessment of the Balance and Dizziness Objectification in Patients with Vestibular Bilous Headache. Doctor.Ru. 2021; 20(9): 17–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-17-20

Введение

Вестибулярная мигрень (ВМ) – заболевание, снижающее качество жизни пациентов и сложное для диагностики. ВМ включена как нозологическая единица в приложение к β -версии Международной классификации головной боли (МКГБ) 2013 года [1, 2].

Точно не определен патогенез ВМ, спорны специфические механизмы ее возникновения, не найдены кардинальные отличия от простой мигрени, не представлены четкие объективные способы оценки равновесия и вестибулярной дисфункции при этом расстройстве [1, 3, 4].

Общеизвестно, что объективизация головокружения при ВМ является непростой задачей, а использование субъективных проб не позволяет выявить реальные изменения и дать им количественную оценку. Применение вестибулометрических методов часто не оправдано и ограничено рядом факторов, например плохой переносимостью больными из-за сенсорных и вегетативных проявлений.

Актуализация способов верификации вестибулярной дисфункции предусматривает использование для объективизации головокружения компьютерной стабилометрии, наряду с методами, позволяющими зафиксировать глазодвигательные реакции. Наибольшую ценность для уточнения особенностей функционирования постуральной системы и вестибулярной дисфункции имеют провокационные пробы, в частности при движениях головы, изменениях визуальной афферентации и оптокинетики стимуляции [5–7].

Чувствительность стабилометрических тестов и качество получаемой информации позволяют применять этот метод для определения функционального состояния пациентов, в том числе пациентов с мигренью [5, 7–10]. Вопрос об оптимальном наборе стабилометрических тестов, позволяющих четко зафиксировать особенности дисбаланса и специфические маркеры ВМ, остается открытым.

Цель исследования – изучение состояния баланса у пациентов с ВМ и возможностей использования специальной комплексной программы стабилометрических методик для объективизации головокружения у них.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – профессор, д. м. н. Козлов Р.С.).

В исследовании с 2016 по 2021 г. включительно при условии добровольного информированного согласия участвовали 188 пациентов. Первая группа – 94 человека с подтвержденной ВМ, вторая группа – 94 пациента с простой мигренью. Группа стабилометрического контроля – 94 здоровых человека. Диагноз ВМ ставился на основании пересмотренных и дополненных критериев Н. Neuhauser, которые были сформулированы в 2001 г., доработаны Международным обществом головной боли совместно с Международным обществом Барани в 2013 г. и включены в МКГБ-3.

Критериями включения пациентов в исследование были возраст

от 18 до 46 лет; жалобы на головокружение не менее чем умеренной выраженности; отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение; наличие в анамнезе мигрени, в соответствии с критериями Международного общества головной боли; подписанное и датированное информированное согласие, возможность и желание следовать протоколу.

Критерии невключения: наличие у пациента серьезных или нестабильных соматических заболеваний, патологии опорно-двигательного аппарата, черепно-мозговой травмы в анамнезе, хронического цереброваскулярного заболевания, психических нарушений, доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения, вестибулярного нейронита, болезни Меньера и других вестибулярных нарушений периферического типа, ожирения с функциональными нарушениями; прием препаратов, способных затруднить оценку результатов (антидепрессантов, бетагистина дигидрохлорида, вестибулярных супрессантов, препаратов с ноотропным и анксиолитическим эффектом, психоактивных веществ); алкогольная и никотиновая зависимости.

Критерий исключения: отказ от участия в исследовании по любой причине.

Оценка неврологического статуса включала исследование черепных нервов, двигательной и чувствительной сферы, функций мозжечка (координаторные тесты, пробы на диадохокinez, исследование фланговой походки и отклонения при ходьбе по прямой с открытыми и закрытыми глазами). Использо-

вали пробы Ромберга (обычную и усложненную), Бабинского – Вейля, Унтербергера, Вальсальвы, Dix – Hallpike, ортостатическую, гипервентиляционную. Проводили клиническое исследование глазодвигательных и нистагменных реакций, пробу с прикрыванием глаз, отведение взора в девяти направлениях, изучали конвергенцию, плавные следящие движения глаз, саккадические тесты, а также проверяли горизонтальный вестибулоокулярный рефлекс, подавление вестибулоокулярного рефлекса при фиксации взора.

Стабилометрическое исследование выполняли на программно-диагностическом комплексе «МБМ-Стабило» с использованием стабилометрической модификации теста Ромберга, теста с поворотами и наклонами головы (сенсорно-вестибулярного теста), оптокинетического, тандемного тестов. Особенности стабилометрического исследования явились исследованием с оптокинетической стимуляцией, а также в положениях:

- стоя, глаза открыты;
- стоя, глаза закрыты;
- стоя, с поворотами головы на лево-направо, глаза открыты и закрыты;
- стоя, с наклонами головы, глаза открыты и закрыты;

■ стоя, в усложненной пробе Ромберга, глаза открыты и закрыты.

Анализировали базовые характеристики движения центра давления тела пациента: площадь статокинезиограммы (S , мм²), скорость перемещения центра давления (V , мм/с), а также спектр частот.

Для исключения других заболеваний нервной системы, протекающих под маской вестибулопатии, и вторичных причин головной боли производились КТ, МРТ головного мозга.

Все клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

Обработку полученных результатов выполняли с использованием статистической программы SPSS 16.0 for Windows и Microsoft Excel. Для проверки соответствия распределения признака нормальному использовался метод Колмогорова – Смирнова. Распределение количественных показателей описывалось при помощи медианы и интерквартильной широты. Вычислялись ДИ для выявления статистически значимых различий между группами и для связей признаков. Доверительный коэффициент принимался равным 95 %. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты клинических групп, а также здоровые участники были сопоставимы по клинико-демографическим показателям. Во всех представленных группах женщин было в три раза больше, чем мужчин. При осмотре в межприступном периоде отсутствовали признаки периферической вестибулопатии, в неврологическом статусе больных не было клинически значимой очаговой неврологической симптоматики.

Пациенты первой группы предъявляли жалобы на мигренозную головную боль и на умеренно выраженное головокружение, которое они характеризовали как ощущение вращения окружающих предметов вокруг себя. Головокружение могло возникнуть как самостоятельно, без головной боли (32 (34 %) пациента), так и на ее фоне (49 (52 %) больных), в 13 (14 %) случаях появлялось после приступа головной боли, провоцировалось мигренозными триггерами и усиливалось при перемене положения головы в пространстве, сопровождалось вегетативной симптоматикой и нарушало повседневную активность пациентов. Длительность головокружения варьировала от 15 минут до 72 часов. Результаты нейровизуализации показали отсутствие патологических изменений головного мозга.

Таблица 1. Показатели стабилометрических тестов, Ме (95%-ный доверительный интервал)

Показатели		Оптокинетический тест	Сенсорно-вестибулярный тест		Тандемный тест	
			глаза открыты	глаза закрыты	глаза открыты	глаза закрыты
Здоровые участники	медиана площади, мм ²	82 (77–88)	85 (74–96) / 86 (75–98)	97 (86–104) / 99 (88–107)	122 (114–131)	165 (144–187)
	медиана скорости, мм/с	9 (7–11)	9 (8–10) / 10 (9–11)	10 (9–11) / 11 (10–12)	16 (14–18)	19 (17–21)
Первая группа	медиана площади, мм ²	156 (148–162) *, **	140 (133–148) *, ** / 142 (136–157) *, **	169 (141–209) *, ** / 182 (154–223) *, **	284 (271–293) *, **	377 (354–398) *, **
	медиана скорости, мм/с	21 (17–24) *, **	14 (12–15) *, ** / 15 (13–16) *, **	21 (19–24) *, ** / 22 (20–25) *, **	33 (27–36) *, **	44 (39–49) *, **
Вторая группа	медиана площади, мм ²	102 (96–108) *	88 (78–98) / 89 (79–99)	119 (108–129) * / 126 (115–137) *	143 (131–156)	206 (196–216) *
	медиана скорости, мм/с	14 (12–16) *	11 (9–13) / 12 (10–14)	13 (12–14) * / 14 (13–16) *	18 (16–20)	23 (22–24) *

* Отличия от группы здоровых участников статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от второй группы статистически значимы ($p < 0,05$).



В таблице 1 представлены результаты стабилметрических тестов у здоровых лиц и у пациентов двух клинических групп.

Как видно из представленных данных, максимально выраженные изменения исследуемых стабилметрических параметров зафиксированы у пациентов с ВМ в представленных тестах. Основные спектры частот у этих больных находились в области 0,3 Гц и выше 2 Гц, что свидетельствует о дисфункциональности постуральной системы и вестибулярной составляющей в частности.

Скорость отклонения центра давления и площадь статокинезиограммы были увеличены и у больных второй группы по сравнению с таковыми в группе контроля, но статистически значимые различия наблюдались только в результатах оптокинетического теста, сенсорно-вестибулярного и тандемного тестов с закрытыми глазами.

При сравнении двух клинических групп исследуемые базовые стабилметрические параметры всех провокационных тестов значительно различались.

Отметим, что исключение визуального контроля, так же как нестандартная визуальная стимуляция, существенно сказывались на изменениях анализируемых параметров, что свидетельствует о том, что для поддержания равновесия визуальная афферентация у наших пациентов является не менее важной составляющей, чем проприоцептивная и вестибулярная импульсация.

Клиническое обследование и лабораторная оценка пациентов с ВМ могут выявить признаки вестибулярной дисфункции, но они не являются патогномоничными для данного состояния. Механизмы, лежащие в основе ВМ, полностью не изучены. Несмотря на существование разных патогенетических гипотез формирования ВМ, пока не зафиксированы специфические инструментальные маркеры [11, 12]. Тем не менее необходимость объективной оценки вестибулярной составляющей ВМ остается. Различные типы постурографии, стабилметрии, в том числе и с виртуальной реальностью, используются для оценки баланса у пациентов с мигренью и вестибулярной дисфункцией, выявления соматосенсорных, вестибулярных и зрительных изменений, изолированных или комбинированных [5, 9, 13].

Полученные нами результаты подтверждают, что механизмы регуляции баланса у больных с ВМ значительно отличаются от таковых у здоровых людей и у пациентов с простой мигренью, что проявляется в измененных базовых стабилметрических параметрах при выполнении описанных тестов.

Мы предполагаем, что эта повышенная нестабильность, наблюдаемая во время проведения стабилметрических тестов, провоцирующих диссонанс вестибулярной системы и оказывающих стимулирующее влияние на вестибулоокулярные структуры, увеличивающих нагрузку на постуральную систему, может рассматриваться в качестве полезного маркера для диагностики ВМ.

Таким образом, в сочетании с вестибулярной дисфункцией провоцирующий зрительный поток, движения головы и изменение площади опоры усугубляют снижение постуральной стабильности у пациентов с ВМ и позволяют нам зафиксировать это объективно с помощью компьютерной стабилметрии, что затруднительно было бы сделать в условиях использования рутинных проб.

Объективная стабилметрическая диагностика постуральной дисфункции у пациентов с ВМ, даже в промежутке между эпизодами головокружения, может предоставить ценные данные о функциональных возможностях больного, помогая в ранней диагностике, предотвращении возникновения симптомов, вызванных признаками дисфункции, выявленными до клинического эпизода, и в создании персонализированных протоколов ведения таких пациентов. Новые исследования будут полезны для продолжения изучения постурального контроля при ВМ и подтверждения результатов этого исследования.

Заключение

Можно констатировать, что использование специализированных стабилметрических тестов (оптокинетической стимуляции, сенсорно-вестибулярного и тандемного тестов), представленных в данной работе, позволяет оценить состояние равновесия и получить количественную оценку вестибулярной дисфункции у пациентов с вестибулярной мигренью и объективизировать головокружение.

Список литературы:

1. Бронштейн А., Лемперт Т.; Парфёнов В.А., ред. Головокружение. М: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 214 с. [Bronstein A., Lempert T.; Parfenov V.A., ed. Diziness. M.: GEOTAR-Media; 2019. 214 p. (in Russian)]
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013; 33(9): 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658
3. Huang T.C., Wang S.J., Kheradmand A. Vestibular migraine: an update on current understanding and future directions. Cephalalgia. 2020; 40(1): 107–21. DOI: 10.1177/0333102419869317
4. Balci B., Akdal G. Imbalance, motion sensitivity, anxiety and handicap in vestibular migraine and migraine only patients. Auris Nasus Larynx. 2020; 47(5): 747–51. DOI: 10.1016/j.anl.2020.02.015
5. Gorski L.P., Silva A.M.D., Cusin F.S. et al. Body balance at static posturography in vestibular migraine. Braz. J. Otorhinolaryngol. 2019; 85(2): 183–92. DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.12.001
6. Скворцов Д.В. Стабилметрическое исследование. М.: Маска; 2010. 174 с. [Skvortsov D.V. Stabilometrical examination. M.: Maska; 2010. 174 p. (in Russian)]

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Неврология Психиатрия», Том 20 № 9), 17–20, 2021 г.

Нарушения сна служили факторами риска развития инсульта

Виктория Ронина

Слишком долгий или короткий сон, его низкое качество, храп или апноэ повышают вероятность появления инсульта. Эти состояния служат независимыми факторами риска развития заболевания и требуют дополнительного исследования.

Риск развития инсульта повышается у людей с нарушениями сна, выяснили ученые из Национального университета Ирландии и Университета МакМастера. Результаты исследования INTERSTROKE опубликованы в журнале *Neurology*.

Продолжительность ночного сна менее 5 часов повышала риск инсульта в 3,15 раза. Вероятность заболевания повышалась в 2,67 раза, если длительность ночного сна превышала 9 часов.

Нарушение качества сна увеличивало риск инсульта в 1,5 раза, а трудности с засыпанием – на 33%. Кроме того, вероятность инсульта повышалась при дневной сонливости, появлении храпа и апноэ сна. При наличии пяти из указанных симптомов вероятность заболевания выросла в 5 раз.

Эксперты проанализировали данные 4496 человек, средний возраст составил 62 года. Инсульт перенесли 2243 участника, из которых у 1799 диагностировали ишемический инсульт. Качество сна в течение последнего месяца оценивали с помощью опросника. При анализе учитывали известные факторы риска.

Хотя исследование не доказывает, что нарушения сна прямо приводят к инсульту, авторы говорят, что оно указывает на связь между ними и заболеванием. Требуется проведение дополнительных исследований, направленных на улучшение качества сна для профилактики инсульта.

www.medvestnik.ru



Риск окклюзионных заболеваний периферических артерий увеличивается при недостатке сна

Алексей Манзюк

Риск возникновения окклюзионных заболеваний периферических артерий может значительно увеличиваться при недостатке сна. Эти данные могут быть полезны как в лечении этой группы заболеваний, так и в коррекции расстройств сна.

Недостаток сна может на 74 % увеличивать риск возникновения окклюзионных заболеваний периферических артерий. Такой вывод сделан в исследовании, опубликованном в *European Heart Journal Open*.

У участников с длительностью сна 8 часов в сутки и более также обнаружилось повышение риска заболеваний периферических артерий по сравнению с пациентами, спавшими 7–8 часов в сутки, но в этом случае риск увеличивался только на 24%. Повышение риска наблюдалось и у практикующих дневной сон.

Анализ с применением менделевской рандомизации позволил установить, что связь между возникновением окклюзионных заболеваний периферических артерий и сниженной длительностью сна двунаправленная. Поэтому, по мнению авторов, вмешательства по коррекции расстройств сна могут помочь в лечении заболеваний периферических артерий, и наоборот. При этом не было обнаружено причинно-следственной связи между сном с увеличенной продолжительностью или дневным сном с возникновением окклюзионных заболеваний периферических артерий.

Двухэтапное исследование включало более 650 тыс. участников. Вначале анализировалась связь общей продолжительности сна и дневного сна с риском заболеваний периферических артерий. Во второй части использовали генетические данные для проведения имитации рандомизированных контролируемых испытаний (менделевская рандомизация) и получения более надежных данных о причинно-следственной связи.

www.medvestnik.ru

Феназепам®

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

Торговое наименование

Феназепам®

Международное непатентованное название

-

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, диспергируемые в полости рта, 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг

Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Психолептики. Анксиолитики другие.

Код АТХ: N05BX

Показания к применению

- купирование приступов тревоги, агитации, страха (включая панические атаки, и другие состояния, сопровождающиеся повышенной раздражительностью, напряженностью, эмоциональной лабильностью)
- невротические, невротоподобные, психопатические и психопатоподобные состояния, реактивные психозы, вегетативные дисфункции, ипохондрическо-сенестопатический синдром (в том числе резистентные к действию других транквилизаторов)
- расстройства сна
- профилактика состояний страха и эмоционального напряжения
- в качестве вспомогательного средства для лечения пациентов с височной и миоклонической эпилепсией
- повышенный мышечный тонус, гиперкинезы и тики, ригидности мышц при поражении центральной нервной системы (ЦНС)
- в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу (в том числе к другим бензодиазепинам) или вспомогательным веществам. Кома, шок, миастения, закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность), острые отравления алкоголем (с ослаблением жизненно важных функций), наркотическими анальгетиками и снотворными средствами, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (возможно усиление дыхательной недостаточности), острая дыхательная недостаточность, тяжелая депрессия (могут проявляться суицидальные наклонности), беременность (особенно I триместр), период грудного вскармливания. Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность Феназепам® не определены).

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении Феназепам® снижает эффективность леводопы у пациентов с паркинсонизмом.

Феназепам® может повышать токсичность зидовудина.

Отмечается взаимное усиление эффекта при одновременном применении антипсихотических, противосудорожных или снотворных

средств, а также центральных миорелаксантов, наркотических анальгетиков, этанола.

Ингибиторы микросомального окисления повышают риск развития токсических эффектов. Индукторы микросомальных ферментов печени уменьшают эффективность.

Феназепам® повышает концентрацию имипрамина в сыворотке крови.

При одновременном применении с гипотензивными средствами возможно усиление антигипертензивного действия.

На фоне одновременного назначения с клозапином возможно усиление угнетения дыхания.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Независимо от приема пищи. Таблетку принимают сразу же после ее извлечения из упаковки. Таблетку следует держать на языке до ее полного растворения и затем проглотить, не запивая жидкостью.

При выраженной агитации, страхе, приступах тревоги по типу панической атаки (сердцебиение, страх, усиленное потоотделение и т.д.) прием препарата начинают с дозы 1-2 мг, повторяя при необходимости приём каждые 1,5 часа по 1 мг до полного купирования симптомов.

Для лечения невротических, психопатических, невротоподобных и психопатоподобных состояний начальная доза – 0,5-1 мг 2-3 раза в сутки. Через 2-4 дня с учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 4-6 мг/сут.

При нарушениях сна – 0,25-0,5 мг за 20-30 мин до сна.

При лечении эпилепсии – 2-10 мг/сут.

При повышенном мышечном тоне, гиперкинезах и тиках, ригидности мышц при поражении ЦНС препарат назначают по 2-3 мг 1-2 раза в сутки.

Для лечения алкогольной абстиненции – внутрь, по 2-5 мг/сут.

Разовая доза обычно составляет 0,5-1 мг. Средняя суточная доза – 1,5-5 мг, ее разделяют на 2-3 приема, обычно по 0,5-1 мг утром и днем и до 2,5 мг на ночь. Максимальная суточная доза – 10 мг.

Во избежание развития лекарственной зависимости при курсовом лечении продолжительность применения Феназепам® составляет 2 недели (в отдельных случаях длительность лечения может быть увеличена до 2 месяцев). При отмене Феназепам® дозу уменьшают постепенно.

Метод и путь введения

Внутрь.

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «14» 12 2021 г.

№ N045896, № N045897, № N045900

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

активное вещество: бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, 0,25 мг или 0,50 мг или 1,00 мг

вспомогательные вещества: бетадекс (бета-циклодекстрин), перлитол флэш (маннитол и крахмал кукурузный), магния стеарат.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки белого или почти белого цвета круглой плоскоцилиндрической формы с фаской с двух сторон (для дозировок 0,25 и 0,5 мг), с фаской с двух сторон и риской с одной стороны (для дозировки 1 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года.

Не применять после истечения срока годности!

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Валента Фарм», Россия
141101, Россия, Московская область,
г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.
Телефон: +7 (495) 933-48-62,
факс +7 (495) 933-48-63
Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Валента Фарм», Россия
141101, Россия, Московская область,
г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.
Телефон: +7 (495) 933-48-62,
факс +7 (495) 933-48-63
Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

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

Представительство Акционерного общества «Валента Фармацевтика» в Республике Казахстан
Республика Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1106
Тел: +7 (727) 3341551 вн.4027
Моб. +7 771 779 79 37
Электронный адрес: asia@valentapharm.com

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ МЕЛБЕК®

Международное непатентованное название
Мелоксикам

Лекарственная форма

раствор для внутримышечных инъекций, 15 мг/1.5 мл
таблетки 15 мг
таблетки 7,5 мг

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Мелоксикам полностью абсорбируется после внутримышечного введения. Относительная биодоступность по сравнению с биодоступностью при приеме внутрь составляет почти 100%. Поэтому при переходе с инъекционной на пероральные формы подбора дозы не требуется. После введения 15 мг препарата внутримышечно пиковая концентрация в плазме, составляющая 1.6–1.8 мг/мл, достигается через 60–96 мин.

Фармакодинамика

МЕЛБЕК® нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) из класса энолиевой кислоты, оказывающее противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. Механизм вышеперечисленных эффектов состоит в способности препарата МЕЛБЕК® ингибировать биосинтез простагландинов, являющихся медиаторами воспаления.

Механизм действия связан с преимущественно селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – специфического фермента, участвующего в развитии процессов воспаления. Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек.

Показания к применению

- кратковременное симптоматическое лечение при обострении остеоартроза (облегчение боли)
- симптоматическое лечение ревматоидного артрита
- симптоматическое лечение анкилозирующего спондилоартрита

Способ применения и дозы

Внутримышечное введение препарата МЕЛБЕК® показано только в течение первых нескольких дней лечения, но не более 2–3 дней (при непереносимости пероральной или ректальной введения препарата). Вероятность нежелательных реакций увеличивается вместе с дозой и продолжительностью воздействия, поэтому следует использовать наименьшую возможную продолжительность и минимальную эффективную суточную дозу.

Суточную дозу таблетированной формы 7.5, 15 мг принимать однократно, во время еды, запивая водой.

Внутривенное введение раствора МЕЛБЕК® запрещено.

Побочные действия

Нежелательные явления приведены ниже с использованием следующей классификации: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко $< 1/10000$, не известно – не может быть определено из доступных данных. **Нарушения кровеносной и лимфатической систем.** Нечасто: анемия. Редко: изменение формулы крови (включая изменение лейкоцитарной формулы), лейкопения, тромбоцитопения, цитопения (при одновременном применении потенциально миелотоксических лекарственных средств, в частности метотрексата). **Нарушения иммунной системы.** Нечасто: другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Редко: анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции. **Психические нарушения.** Редко: изменение настроения. Неизвестно: спутанность сознания, нарушение ориентации. **Нарушения нервной системы.** Часто: головная боль. Неизвестно: головокружение, сонливость. **Офтальмологические нарушения.** Редко: конъюнктивит, нарушение зрения, в т.ч. нечеткость зрения. **Нарушения органов слуха.** Нечасто: головокружение. Редко: шум в ушах. **Сердечные нарушения.** Редко: сердцебиение. **Сосудистые нарушения.** Нечасто:

повышение артериального давления, чувство прилива крови к лицу. **Нарушения органов дыхания.** Редко: острое развитие бронхиальной астмы (у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП). **Желудочно-кишечные нарушения.** Часто: боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота. Нечасто: скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, запор, метеоризм, отрыжка, стоматит. Редко: гастродуоденальная язва, колит, эзофагит. Очень редко: перфорация желудочно-кишечного тракта (возможен летальный исход). **Нарушения гепатобилиарной системы.** Нечасто: преходящие изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина). Очень редко: гепатит. **Кожные нарушения.** Нечасто: зуд, ангиоэдема. Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница. Очень редко: буллезные дерматиты, мультиформная эритема, сыпь. Неизвестно: фотосенсибилизация. **Нарушения мочеполовой системы.** Нечасто: изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). Очень редко: острая почечная недостаточность, затруднение при мочеиспускании, острая задержка мочи. **Нарушения со стороны репродуктивной системы.** Неизвестно: женское бесплодие, задержка овуляции. **Общие нарушения и местные реакции.** Часто: отечность в месте введения, болезненные ощущения в месте введения. Нечасто: отеки

Противопоказания

- повышенная чувствительность к мелоксикаму, ацетилсалициловой кислоте и другим НПВС
- бронхиальная астма, полипоз слизистой носа, ангионевротический отек или уртикарные высыпания, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВС
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона
- желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное кровотечение или другие геморрагические заболевания
- тяжелая печеночная и почечная недостаточность
- выраженная неконтролируемая (декомпенсированная) сердечная недостаточность
- болевой синдром после операции коронарного шунтирования (наложение обходных анастомозов)
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Форма выпуска и упаковка

- по 1.5 мл препарата помещают в ампулу из бесцветного прозрачного стекла с линией для разлома. На ампулу наносят текст методом глубокой печати быстро-закрепляющейся краской.
- по 3 ампулы в пластиковом разделительном сепараторе вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.
- по 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной. По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.



PK-JC-5№019703 от 13.02.2023 бессрочно
PK-JC-5№004689, PK-JC-5№004687 от 23.05.2016 бессрочно

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: nobel@nobel.kz., ww.nobel.kz
Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**