

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 8 (24), 2013

Неврология. Психиатрия

Учредитель:

ТОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован в
Министерстве связи и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.

Зарегистрированный тираж: 4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:

к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

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

Выпускающий редактор:

Карманова Нұртолқын

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:

Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гулжанат, Судakov Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов
возможна только с согласия авторов.
При использовании материалов ссылка на
источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи не
рецензируются и не возвращаются.

Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7(727) 327-72-45, 292-65-66, 292-90-25

E-mail: masters.trade@mail.ru

www.chil.kz

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geron»

г. Алматы, пр. Сейфуллина, 458/460



Уважаемые коллеги!

Мы рады вновь приветствовать вас на страницах нашего журнала. Этот номер – второй в нынешнем году, посвящен таким разделам медицины, как неврология и психиатрия.

Традиционно, журнал начинается с рубрики «Личность», которая посвящена памяти профессора Кайшибаева Нурлана Смагуловича.

Клуб неврологов раскрывает тему мигрени, так как мигрень является наиболее распространенным и социально значимым заболеванием, внимание к которому в последнее время возросло не только среди неврологов, но и терапевтов, кардиологов, семейных врачей и врачей других специальностей.

Отдельным разделом выделена детская неврология. Это очень сложная медицинская специальность, так как неврологические заболевания у детей отличаются выраженным полиморфизмом, их симптоматика может до неузнаваемости изменяться с возрастом, а разнообразие форм и вариантов течения болезней нервной системы огромно и значительно превышает таковые у взрослых.

Раздел «Психиатрия» представлен статьями, раскрывающими вопросы наркологии, табачной зависимости и синдрома «эмоционального выгорания».

Мы выражаем огромную признательность всем авторам от редакции и наших читателей. Отзывы практикующих врачей о том, что «журнал стал источником современных достижений в медицине, которые мы с успехом используем в своей работе» для нас являются наивысшей похвалой и признанием нашего труда.

Надеемся, что все последующие номера оправдают ваши ожидания.

Уважаемые читатели! Приглашаем вас на VI Международный Конгресс «Человек и Лекарство–Казахстан», который пройдет в гг. Алматы (30-31 октября), Шымкент (1 ноября).

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ЛИЧНОСТЬ

| | |
|--|---|
| Штрихи к портрету доктора Кайшибаева | 6 |
|--|---|

КОНФЕРЕНЦИИ. СИМПОЗИУМЫ

| | |
|--|----|
| Олег ЛЕВИН: Возможности для лечения болезни Паркинсона значительно расширились | 10 |
| Функциональные расстройства в общей медицинской практике..... | 16 |

ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

| | |
|---|----|
| Рекомендации по современной терапии пациентов с эпилепсией. <i>Даирбаева Л.О.</i> | 20 |
| Топирамат в лечении парциальной и генерализованной форм эпилепсии | 26 |

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

| | |
|--|----|
| Клинико-функциональные подходы в диагностике, лечении и оценке результатов рациональной ботулинотерапии в реабилитации двигательных нарушений у больных детским церебральным параличом. <i>Власенко С.В.</i> | 32 |
| Характеристика поражения центральной нервной системы при хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии. <i>Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Ахмедова Г.М., Аверьянова Л.А., Хабиров Ф.А.</i> | 41 |
| Влияние Тиоктацида на клинические проявления и течение дисциркуляторной энцефалопатии. <i>Чуканова Е.И.</i> | 46 |

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: МИГРЕНЬ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

| | |
|---|----|
| Гемиплегическая мигрень: отдельные вопросы патогенеза, клиники, диагностики (обзор литературы и собственное наблюдение). <i>Мироненко Т.В., Мироненко М.О., Бурцева Е.М., Муругайях Викнесварар</i> | 50 |
| Мигрень как фактор риска развития мозгового инсульта | 60 |

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

| | |
|--|----|
| Спазмекс в лечении нарушений мочеиспускания при дисциркуляторной энцефалопатии. <i>Дущанова Г.А.</i> | 66 |
|--|----|

РЕКОМЕНДАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА

| | |
|---|----|
| Ступенчатая терапия НПВП острого болевого синдрома в пояснично-крестцовой области. <i>Алексеев В.В.</i> | 70 |
| Вертеброгенная шейная радикулопатия. <i>Левин О.С., Макотрова Т.А.</i> | 80 |

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

| | |
|--|-----|
| Клинические трудности диагностики синдрома Прадера-Вилли. Гузева В.И., Бессонова Л.Б., Насеко К.А. | 87 |
| Клинико-терапевтические аспекты больных с мигренью. Григорова И.А., Резниченко Е.К., Куфтерина Н.С., Григоров С.Н. | 90 |
| Липосом® Форте: реальность и перспективы. Турусбекова С.Т. | 94 |
| Субарахноидальное кровоизлияние в неврологической практике. Стадник С.М., Куценко В.В., Порошко Б.С. | 100 |
| Бетамакс (сульпирид): возможности клинического применения. Иванов С.В. | 105 |

ОБЗОРЫ

| | |
|---|-----|
| Кавинтон – достигнутый успех и перспективы применения. Блохин А.Б. | 110 |
| Терапевтический потенциал и перспективы применения препарата Сермион (ницерголин) в неврологической практике. Дамулин И.В. | 117 |
| Гистохимическая диагностика в клинике редких нервно-мышечных заболеваний. Шатилло А.В. | 122 |
| Формирование психовегетативных нарушений у подростков допризывного возраста. Дущанова Г.А., Тузельбаев Н.К., Куттыгулова Ж.Е. | 126 |

ДЕТСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

| | |
|---|-----|
| Перспективы применения препарата церебролизин в неврологии и его место в клинической практике детского невролога. Петрухин А.С., Пылаева О.А. | 130 |
| Паркинсонизм в детском возрасте и роль нейродиетологии. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш., Звонкова Н.Г. | 140 |
| Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Федотова Л.Э. | 145 |

ПСИХИАТРИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

| | |
|---|-----|
| Ремиссия в наркологии. Жусупова Э.Т. | 154 |
| Табачная зависимость и психические расстройства. Аймакова Э.М. | 156 |
| Нравственная регуляция агрессивности у психических больных (на примере бреда ревности). Менделевич Б.Д., Менделевич В.Д. | 159 |
| Синдром «эмоционального выгорания»: происхождение, теории, профилактика, перспективы изучения. Козин В.А., Агибалова Т.В. | 164 |



17 июня трагически погиб профессор Нурлан Смагулович Кайшибаев. Он ушел из жизни в 52 года, полным энергии, планов, проектов.

Коллеги, родные и пациенты известного невролога отмечают профессионализм и преданность делу Н.С. Кайшибаева, его невероятную доброжелательность.

Штрихи к портрету доктора Кайшибаева



Круглый стол, 2010 г.

Гаухар Хасенова, одноклассница, однокурсница, коллега

– Ушел из жизни Кайшибаев Нурлан. Это огромная потеря для нашей медицины. Почти три десятилетия своей профессиональной деятельности Нурлан Смагулович отдал неврологии.

Он в душе всегда оставался ученым, впоследствии он стал ведущим неврологом Казахстана, председателем Лиги неврологов, членом Всемирной федерации неврологии (WFN) и Ассоциации неврологов Республики Казахстан. И сегодня медицинская общественность Казахстана осталась без ведущего невролога.

Нурлан Смагулович не только участвовал в различных международных форумах по неврологии, но и благодаря своим организаторским способностям организовывал и проводил научно-практические конференции по неврологии в Казахстане, мастер-классы, семинары, тренинги, где обсуждались актуальные проблемы неврологии, новейшие инновационные технологии диагностики и лечения на базе доказательной медицины. Он пользовался высоким авторитетом



Конференция «Актуальные проблемы неврологии», 2010 г.

Кайшибаев Нурлан Смагулович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии Алматинского Государственного института усовершенствования врачей.

В 1984 г. окончил Алматинский Государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело». С сентября 1984 г. по июль 1985 г. прошел на «отлично» интернатуру по специальности «Невропатология» в областной клинической больнице г. Алматы.

В 1988 г. прошел первичную специализацию по специальности «Невропатология» в АГИУВ с оценкой «отлично».

За время трудовой деятельности приобрел опыт работы:

1984-1985 гг. Областная клиническая больница г. Алматы – интернатура по неврологии;

1985-1988 гг. Больница скорой медицинской помощи г. Алматы, Больница кабинета Совета министров КазССР – врач-невропатолог;

1988-1990 гг. Алматинский государственный медицинский институт – младший научный сотрудник;

1992-2002 гг. Центральная городская клиническая больница г. Алматы, заведующий неврологическим отделением;

2002-2004 гг. Городская клиническая больница №1 г. Алматы, заведующий неврологическим отделением;

2004-2005 гг. АО «КазТрансОйл» – директор санатория «Алтын-Булак», г. Сарыагаш;

2005-2006 гг. Городская клиническая больница №1 г. Алматы, заведующий неврологическим отделением;

2006-2007 гг. Санаторий «Окси» – главный врач, г. Сарыагаш;

2007-2010 гг. КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова – профессор кафедры нервных болезней;

С 2004 по 2007 г. в должности и.о. доцента начал

преподавательскую деятельность в Южно-Казахстанской государственной медицинской академии на кафедре нервных болезней, нейрохирургии, психиатрии, наркологии и медицинской психологии;

С августа 2007 по август 2010 года – профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова;

С августа 2010 года – заведующий кафедрой неврологии АГИУВ.

В 1994 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Применение гипербарической оксигенации и мануальной терапии в комплексном лечении атеросклероза с транзиторными ишемическими атаками в вертебрально-базиллярном бассейне», в 2003 году докторскую диссертацию на тему «Преходящие нарушения мозгового кровообращения, обусловленные церебральным атеросклерозом» по специальности 14.00.13 – нервные болезни.

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

Награжден значком «Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау үздігіне», «Отличник здравоохранения РК», почетными грамотами КазНМУ.

Член Ассоциации неврологов Республики Казахстан.

Председатель Лиги неврологов.

Член Всемирной федерации неврологии (WFN).

среди коллег из дальнего и ближнего зарубежья, которые безоговорочно принимали участие в проводимых им конференциях.

Нурлан Смагулович считал, что диагностика, лечение и реабилитация неврологических больных должны быть на высоком уровне, соответствовать международным стандартам, а конференции – это и есть та информационная площадка, где наши врачи имеют возможность не только познакомиться с инновациями, но и обменяться опытом и повысить свою квалификацию.

Сейчас мы готовимся к проведению III Научно-практической конференции по актуальным проблемам неврологии, которая состоится в октябре. **Отныне эти конференции будут называться «Кайшибаевские чтения».**

Нурлан очень разносторонний человек, он любил и ценил друзей, но при этом очень рационально использовал свое время. На торжественных мероприятиях не мог позволить себе заси-



Нурлан Смагулович вместе с Гульназ Смагуловой устанавливают табличку «Научно-практический центр «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», 2009 г.



Конференция «Актуальные проблемы неврологии», 2010 г.



Д.м.н., профессор, «Еңбек сіңірген қайраткері» Кайшибаев Смагул Кайшибаевич



Обход больных профессора Кайшибаева С.К., 1970 г.

живаться допоздна, наслаждаясь дружеским общением, так как параллельно решал вопросы, не терпящие отлагательства (помощь родным, консультации в приемном покое, деловые встречи и т.д.).

Многие говорят, что он лечил людей не только своими знаниями, навыками, но и человеческим отношением. Он никому не отказывал в помощи, что, пожалуй, редкость в наше время.

Нурлан пронес любовь к профессии и сумел сохранить для нас идеалы настоящей медицины, его жизнь была наполнена добрыми помыслами.

Бибигуль Жиенбаева, однокурсница, коллега

– С Нурланом мы познакомились на 1 курсе мединститута, учились на лечфаке в параллельных группах, на одном потоке. Затем поступили в интернатуру по специальности «неврология». В то время когда он проходил интернатуру в БСМП, в сложнейшем инсультном отделении, я убедилась, что он НАСТОЯЩИЙ ВРАЧ: собранный, уверенный в себе, быстро принимающий решение, внимательный к своим пациентам. Нурлан один из немногих, кто был беззаветно предан истинной медицине – гуманной, бескорыстной, высокопрофессиональной, академичной. Потому что именно таким был сам.

А еще Нурлан обладал уникальным талантом дружить. Он всегда был общепризнанным лидером среди нас. Его открытость, ис-

кренность и доброжелательность всегда притягивали к нему множество людей. Он умел дружить и дорожить дружбой, радоваться успехам однокурсников и коллег, гордиться нами! Мы дружили с Нурланом со студенческой скамьи, а после интернатуры я твердо решила заниматься научной работой под руководством Смагула Кайшибаевича.

Нурлан очень уважал отца, как и все мы – ученики Смагула Кайшибаевича, бесконечно и нежно любил свою маму, супругу, детей, близких.

Профессионализм, бескорыстность, отзывчивость, постоянная готовность прийти на помощь – эти качества неотделимы от Нурлана, настоящего ВРАЧА, ДРУГА.

Таким он оставался до конца своих дней, и таким мы его будем помнить всегда.

Кульпарам Жумагулова, коллега

– Нурлан Смагулович – заведующий нашей кафедрой, руководитель на протяжении многих лет – великолепный врач, великолепный диагност, доктор от Бога! Казалось бы, способности переданы от родителей генетически! Он владел особой интуицией, особым качеством чувствовать пациента и ставить безошибочный диагноз по походке, по глазам, по внешнему виду больного без молоточка и инструментальных методов. Это был высококлассный профессионал, которого любили пациенты, коллеги, родные, друзья. Он очень четко понимал, что нужен людям и поэтому он был, пожалуй, слишком ответствен в своей работе. Среди ночи он мог выезжать по первому звонку в ГКБ №1 и 7 в Калкамане, приемные отделения других больниц, а утром, как всегда был на кафедре.

Пациенты, наслышанные о его таланте и человеческих качествах, шли только «на профессора Кайшибаева!» Во вторник и четверг



– дни консультаций в отделении неврологии ЦГКБ – выстраивалась длинная очередь (как в Кремль!). И Нурлан Смагулович осматривал всех больных, независимо от сложности патологии. Его милосердие, редкая в нынешнее время душевная щедрость, высокий профессионализм не позволяли отказать кому-либо. Он любил своих пациентов, для него все они были равны.

Нурлан Смагулович был скромным человеком, он не гнался за регалиями, наградами, хотя и заслуживал их. Имея талант и особый дар, он щедро делился со всеми нами. Он просто творил добро!

Еще он был очень мудрым человеком. А мы, его коллеги учились у него жить и работать, относиться к своему делу и окружающим людям с самоотдачей, самоотверженностью и профессионализмом.

Внутренняя организованность позволяла ему в течение дня сделать массу дел, причем параллельно: осматривать больного, позвонить на кафедру и проконтролировать, как идет подготовка к конференции, убедиться, что необходимая помощь пациенту в другом отделении оказана, и еще поинтересоваться успехами моих детей. «Ваш ребенок – не чужой

мне человек!» – часто говорил Нурлан Смагулович.

В любых ситуациях он сохранял человеческое достоинство и старался делать добро, был бескорыстен и предан профессии, друзьям, близким, семье. Нурлан Смагулович был очень заботливым сыном: в течение дня по несколько раз звонил маме, интересовался ее самочувствием.

Его любили и уважали все – врачи и пациенты, сестры-хозяйки и санитарки, близкие и просто знакомые.

Все мы глубоко скорбим, всем нам не хватает Нурлана Смагуловича, но мы работаем, так как нам предстоит реализовать намеченное Смагулом Кайшибаевичем, Нурланом Смагуловичем.

Жизнь непредсказуема и порой несправедлива, замечательный Человек ушел из жизни, Человек, который по жизни только созидал, стремился помочь всем и дарить людям добро.

В памяти всех, кто знал Нурлана Смагуловича Кайшибаева, он навсегда останется большим ученым, талантливым доктором, заботливым сыном и братом, внимательным другом и коллегой, любимым мужем, отцом, дедушкой...

Олег ЛЕВИН: Возможности для лечения болезни Паркинсона значительно расширились



Ситуация с болезнью Паркинсона (БП), и проблемы ее диагностики и лечения в Казахстане были обсуждены на конференции, которая прошла в Астане 14 мая 2013 года. Предложенная тема достаточно актуальна – сегодня в мире насчитывается примерно 5 миллионов людей с болезнью Паркинсона, остро стоит эта проблема и в нашей стране. Организатор мероприятия – компания Boehringer Ingelheim пригласила известного в этой области эксперта, заведующего кафедрой неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Олега Семеновича Левина. Казахстанскую неврологию на встрече представляла заведующая кафедрой невропатологии с курсом психиатрии и наркологии Медицинского Университета Астаны, профессор Алма Сейдуалиевна Жусупова.

Организаторами конференции был предложен очень продуманный формат мероприятия. Вначале московский профессор и его казахстанская коллега провели пресс-конференцию для столичной прессы, на которую собралось довольно много журналистов как из специализированных медицинских, так и общественно-политических изданий. Это свидетельствует об интересе в обществе к болезни Паркинсона, которая отнесена к разряду социально значимых заболеваний. Продолжительность жизни казахстанцев, как и всех жителей планеты, увеличивается, и это замечательно. Но не радует «обратная сторона медали» – среди наших пожилых людей все чаще встречаются пациенты со старческой деменцией, болезнями Паркинсона и Альцгеймера, другими возрастными недугами, которые тяжело поддаются лечению и требуют больших затрат. Доктор А. Жусупова проинформировала, что в настоящее время на диспансерном учете у

невропатологов и врачей других специальностей состоит более трех тысяч пациентов с БП. Существует два способа лечения этого заболевания – консервативное и хирургическое. Основным считается консервативное, оно требует постоянного приема довольно дорогостоящих препаратов, поэтому ЛС для лечения болезни Паркинсона вошли в перечень ГОБМП. В Казахстане начали проводить первые оперативные вмешательства при этом заболевании, сегодня их делают в НЦ нейрохирургии.

После общения с прессой состоялась научно-практическая конференция для невропатологов, в ходе которой им была предоставлена уникальная возможность познакомиться с самыми современными методами диагностики и лечения болезни Паркинсона, в частности, с препаратом Мирапекс® ПВ (пролонгированного действия). Врачи сполна использовали предоставленную возможность задать интересующие их вопро-

сы и получить исчерпывающие ответы напрямую от мэтра российской неврологической науки и практики. Кафедра, которую возглавляет профессор Левин, была инициатором изучения экстрапирамидных нарушений в России, ее сотрудниками накоплен огромный опыт лечения и диагностики БП. Не случайно, по старой, сохранившейся с советских времен привычке в Центр экстрапирамидных заболеваний при кафедре, которому в этом году исполняется 35 лет, все еще едут за помощью пациенты стран Содружества с болезнью Паркинсона, и всем им здесь, уверил Олег Семенович, стараются помочь.

Таким образом, был нанесен двойной информационный «удар» по той проблеме здравоохранения, которая в последние годы становится все актуальнее для нашего общества.

Болезнь Паркинсона является одним из наиболее известных и чаще всего встречающихся неврологических заболеваний.

Эпидемиология болезни Паркинсона



- **Распространенность болезни Паркинсона (БП): 120-160 (139*) на 100 000 населения**
(в РФ – около 210 тысяч больных)
- **Заболеваемость БП: 12-20 (13,8*) на 100 000 населения в год**
(в РФ - около 30 тысяч новых больных в год)
- **Среди лиц старше 65 лет распространенность БП 1-2%**
- **В ближайшие 50 лет число пациентов с БП в РФ увеличится в 1,5-2 раза**

* По данным сплошного популяционного исследования в Солнечногорском районе Московской области (N=8577)

Риск его возникновения особенно высок у людей старше 70 лет. Но в последние годы это заболевание стало стремительно «молодеть», сегодня его диагностируют и в 20, 30, 40 и в 50 лет. О том, насколько актуальной становится эта медицинская проблема для мирового здравоохранения, видно из слайда, приведенного в презентации профессора Левина.

В основе болезни Паркинсона лежит постепенная гибель нервных клеток головного мозга, в частности, в так называемой «черной субстанции», получившей свое название из-за обилия в ней меланина, и с которой начинается первая дофаминовая система (дофамин – это нейромедиатор, с помощью которого клетки, как образно объяснил профессор Левин журналистам, «общаются» между собой). К сожалению, мы не можем полностью восполнить как дефицит дофамина при БП, так и последствия дефицита клеток, которые он выделяет, констатирует докладчик. Во всем мире ведутся очень активные и перспективные исследования по поиску средства, которое останавливало бы процесс гибели клеток

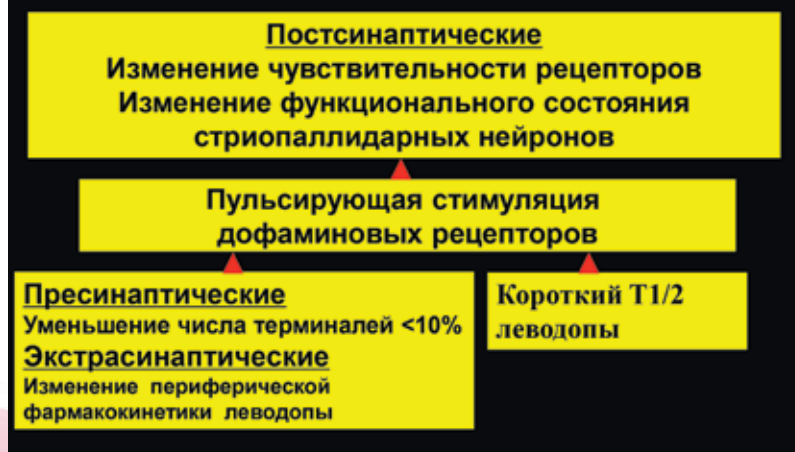
мозга при болезни Паркинсона, однако такое лекарство еще не найдено. На сегодняшний день в арсенале у врачей есть современные методы терапии. Если раньше, до появления адекватной лекарственной терапии, пациенты с БП жили максимум 6-7 лет, теперь – по два и более десятка лет. Это особенно актуально, если учесть, что в своей работе неврологи все чаще сталкиваются с молодыми пациентами с БП. При правильном лечении они могут длительное время чувствовать себя

людьми, «не выброшенными» из жизни.

– Современные методы терапии БП позволяют этим пациентам длительное время сохранять трудоспособность, активную жизнедеятельность, т.е. жить полноценной жизнью, – рассказывает профессор Левин. – А в последние годы возможности для лечения БП значительно расширились. Одно из очень важных достижений – появление современных препаратов, которые относятся к относительно новому классу – агонистов дофаминовых рецепторов.

Дело в том, что на протяжении полувека в мировой неврологической практике для лечения БП применялась преимущественно леводопа. Этот препарат в свое время произвел настоящую революцию, об этом чуде фармацевтики даже был снят замечательный фильм «Пробуждение» по книге американского невролога Оливера Сакса. В нем рассказывалось о том, как люди, многие годы прикованные к постели, смогли подняться и начать понемногу двигаться. К сожалению, эйфория по этому поводу оказалась непродолжительной – у большинства пациентов через

Основные механизмы развития моторных флуктуаций и дискинезий при длительной терапии леводопой



некоторое время (у одних через месяц, у других после года приема чудо-препарата) стали появляться побочные реакции – насильственные движения, неустойчивая реакция на препарат и пр.

И хотя леводопа остается до сего дня неперменным компонентом лечения болезни Паркинсона, принимать ее долгое время нежелательно. Поэтому встал вопрос – как на максимально поздний срок отодвинуть прием этого препарата, и чем его заменить на этот период?

Во многих европейских странах, и в соседней России в настоящее время для лечения БП широко применяется препарат прамипексол.

– Многочисленными исследованиями было доказано, что этот препарат весьма эффективно подавляет основные проявления болезни Паркинсона в ранней стадии заболевания, – рассказывает московский профессор неврологии. – На протяжении ряда лет его можно применять в качестве монотерапии. Но большой проблемой при лечении прамипексолом остается сложная и долгая по времени процедура подбора оптимальной дозы препарата. Его надо принимать три раза в день, строго в определенное время, что не всегда удобно для работающих пациентов. Приверженность к терапии – это вообще новая и довольно актуальная тема в современной медицине. Мы провели специальные исследования по БП и выяснили, что только 20 процентов наших пациентов строго следуют назначениям врачей, а остальные 80 допускают отклонения, причем каждый четвертый из них злостно нарушает врачебные предписания. И не потому, что они такие недобросовестные, просто лечение достаточно длительное и неудобное.

Для преодоления этих пре-

пятствий и улучшения приверженности больных БП к лечению компания Boehringer Ingelheim разработала особую форму прамипексола – Мирапекс® ПВ с длительным 24-часовым действием и однократным приемом. Это препарат с контролируемым периодом высвобождения активного вещества, что обеспечивает при однократном приеме таблетки достаточную и равномерную концентра-

цию прамипексола в крови на протяжении суток.

– Мирапекс®ПВ позволяет нам при лечении пациентов с БП отсрочить назначение леводопы, и тем самым удлинить тот период, в течение которого мы можем обеспечить им достойную жизнь, – говорит профессор Левин. – Он позволяет также решить проблему депрессии у таких пациентов вообще, у этого препарата многообраз-

Симптомы паркинсонизма



Гипокинезия

Ригидность

Тремор

Постуральная неустойчивость

Немоторные проявления

| Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма | | |
|---|------------------------------|----------------------------------|
| | Болезнь Паркинсона | Сосудистый паркинсонизм |
| Частота | ≈ 70% случаев паркинсонизма | 6% случаев паркинсонизма |
| Факторы риска ЦВЗ | ± | ++ |
| Начальное вовлечение | Рука > нога | Ноги |
| Течение | Постепенное прогрессирование | Ступенеобразное прогрессирование |
| Тремор покоя | +++ | - |
| Аксиальные двигательные нарушения | Поздно | Рано |
| Пирамидный синдром | - | + |
| Сосудистые изменения на КТ или МРТ | ± | +++ |
| Чувствительность к леводопе | +++ | ± |

Мирапекс® ПВ – один раз в день, лечение симптомов болезни Паркинсона



Один раз в день
Мирапекс® ПВ

таблетки пролонгированного высвобождения

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Мирапекс® ПВ.

Торговое название. Мирапекс® ПВ. **Международное непатентованное название.** Прамипексол. **Лекарственная форма.** Таблетки с пролонгированным высвобождением 0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг и 3 мг. **Состав.** Одна таблетка содержит: активное вещество – прамипексол дигидрохлорид моногидрат 0,375 мг, или 1,5 мг (эквивалентно 0,26 мг или 1,05 мг прамипексола). **Показания к применению:** лечение симптомов диспатической болезни Паркинсона (монотерапия или в комбинации с леводопой). **Способ применения и дозы.** Таблетки пролонгированного высвобождения следует принимать один раз в день, примерно в одно и то же время ежедневно, внутрь, целиком, не разжевывая или не разламывая, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Если прием Мирапекса ПВ в обычное время был пропущен, то следует принять эту дозу в течение 12 часов после обычного времени приема. Если прошло более 12 часов – эту дозу не принимают, принимают только следующую дозу в положенное время. **Начальная терапия.** Начальную суточную дозу 0,375 мг увеличивают постепенно каждые 5-7 дней. Для уменьшения побочных эффектов, дозу необходимо подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта. При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы добавляют 0,75 мг в неделю до максимальной дозы 4,5 мг в сутки. Пациентов, которые уже принимают Мирапекс таблетки 0,25 и 1,0 мг, можно перевести на таблетки пролонгированного высвобождения Мирапекс ПВ за ночь, принимая препарат следует в той же суточной дозе. **Поддерживающая терапия.** Индивидуальная доза должна быть в пределах 0,375 мг максимум до 4,5 мг в сутки. **Прекращение лечения.** Прием препарата Мирапекс ПВ таблеток пролонгированного высвобождения следует постепенно снижать на 0,75 мг в день до тех пор, пока суточная доза не будет 0,75 мг. После чего доза должна быть уменьшена на 0,375 мг в день. **Дозы для пациентов, получающих одновременно терапию леводопой.** При одновременной терапии с леводопой, рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии Мирапексом ПВ, снижать дозу леводопы. **Дозы для пациентов с почечной недостаточностью.** Выведение Мирапекса ПВ из организма зависит от почечной функции. Для начальной терапии пациентам с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин не требуется снижения суточной дозы или частоты приема препарата. При клиренсе креатинина в диапазоне 30 - 50 мл/мин лечение следует начать с 0,375 мг препарата Мирапекс ПВ через день. Данные по лечению пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин Мирапексом ПВ отсутствуют. **Побочные действия:** тошнота, рвота, запор, икота, нарушение аппетита (повышение или понижение), изменение массы тела (снижение веса, увеличение веса); галлюцинации, спутанность и нарушение сознания, головокружение, бред, анорексия, паранойя, беспокойство, утомляемость, головная боль, слабость, дискинезия, гиперкинезия, гиперфагия, сонливость, бессонница, обморок, анксиозное засыпание, диспноэ, пневмония, одышка; артериальная гипотензия; периферические отеки; сердечная недостаточность; изменение либидо (уменьшение или увеличение), гиперсексуальность, неадекватное поведение (отражающее симптомы расстройства контроля импульсов и компульсивное поведение), компульсивное поведение, неадекватное желание совершать покупки, яркие сновидения, тяга к азартным играм; нарушения зрения (диплопия, снижение остроты зрения, размытость зрения); недостаточная секреция антидиуретического гормона; зуд; суд; и другие проявления гиперчувствительности. Случаи гипотензии наблюдались у отдельных пациентов в начале лечения при приеме повышенных доз препарата. Сообщалось о случаях засыпания во время повседневной деятельности (в т.ч. при вождении автомобиля), что иногда приводило к несчастным случаям. В литературе описаны случаи патологической тяги к азартным играм на фоне приема прамипексола (особенно в высоких дозах), которая прекращалась после отмены препарата. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к прамипексолу или к любому компоненту препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия.** Мирапекс ПВ связывается с белками плазмы в очень незначительной степени (<20 %) и имеет низкую биотрансформацию. Поэтому взаимодействия с другими лекарствами, влияющими на связывание с белками плазмы или выведение путем биотрансформации, маловероятны. Препараты, ингибирующие активную секрецию основных (катионных) лекарств через почечные каналы, таких как циметидин или элиминированные путем активной секреции через почечные каналы, могут взаимодействовать с препаратом Мирапекс ПВ, результатом чего является снижение клиренса одного или обоих лекарств. При одновременном лечении лекарствами такого типа (включая эмантин) необходимо обращать внимание на такие признаки допаминергической избыточной стимуляции, как дискинезия, возбуждение или повышение галлюцинаций. В подобных случаях необходимо снизить дозу. Селегалин и леводопа не влияют на фармакокинетику прамипексола. Общая степень ассоциации или выведения леводопы не изменяется под действием прамипексола. Взаимодействие с антихолинэргическими лекарственными средствами и амантадином не изучалось. Поскольку антихолинэргические лекарственные сред-

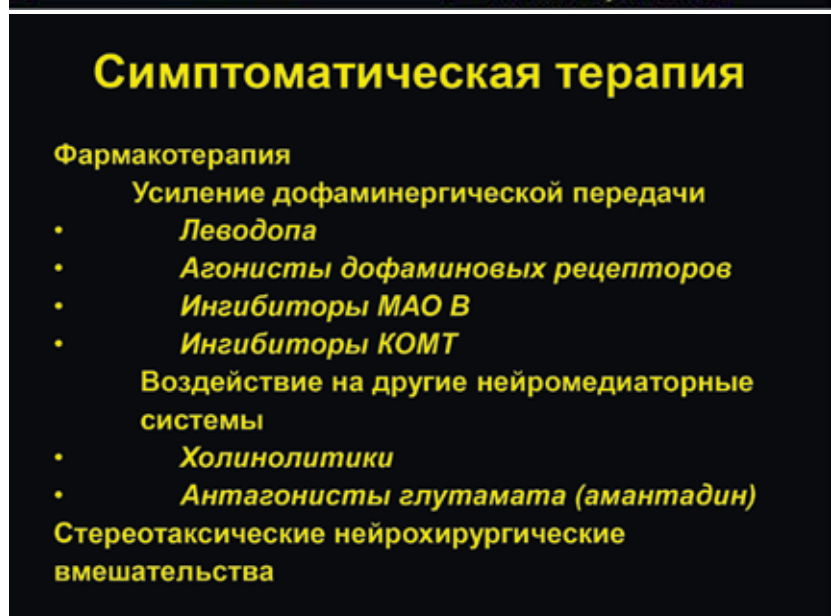
ства выводятся в основном за счет метаболизма печени, фармакологическое взаимодействие между лекарственными препаратами маловероятно. С амантадином взаимодействие возможно посредством одной и той же системы выведения через почки. При увеличении дозы препарата Мирапекс ПВ рекомендуется снижение дозы леводопы, в то время как дозу других противопаркинсонических лекарственных средств необходимо поддерживать постоянной. Из-за возможных кумулятивных эффектов, пациентам должно быть рекомендовано проявлять осторожность при приеме других седативных лекарственных средств или алкоголя в сочетании с препаратом Мирапекс ПВ и при одновременном приеме лекарственных средств, увеличивающих уровень прамипексола в плазме (например, циметидин). **Особые указания.** Пациенты и лица, ухаживающие за больными, должны быть информированы о том, что в связи с лечением пациентов допаминергическими препаратами сообщалось о случаях аномального поведения (отражающего симптомы расстройства контроля импульсов и компульсивное поведение), например, компульсивным переделанием, навязчивым желанием делать покупки, гиперсексуальности и патологической тягой к азартным играм. В таких случаях следует рассмотреть снижение дозы / постепенное прекращение лечения. Необходимо проявлять осторожность в случае тяжелой сердечно-сосудистой патологии. Рекомендуется контролировать кровяное давление, в особенности в начале лечения, ввиду общего риска постуральной гипотензии, связанной с допаминергической терапией. Исследования показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона имеется высокий риск (в 2-5 раз чаще, чем у остальных людей) развития меланомы. Является ли этот повышенный риск следствием болезни Паркинсона, или он связан с другими факторами, такими как прием лекарственных средств, назначаемых при болезни Паркинсона, не известно. Вследствие вышеуказанных причин пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны быть осведомлены о том, что в период приема прамипексола или других допаминергических препаратов необходимо внимательно относиться к развитию меланомы. **Болезнь Паркинсона:** сообщалось, что при резком прекращении допаминергической терапии наблюдались симптомы, позволяющие предположить злокачественный нейролептический синдром. Фертильность, беременность и период лактации. Влияние на беременность и лактацию у человека не исследовано. Во время беременности препарат следует назначать только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Поскольку прамипексол ингибирует секрецию пролактина, можно предположить, что он также подавляет лактацию. Поэтому препарат не следует принимать в период кормления грудью. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Пациенты должны быть информированы о возможности возникновения засыпания (в основном зрительных), которые могут негативно повлиять на способность к вождению автомобиля. Пациенты должны быть готовы к возможным седативным эффектам, связанным с препаратом Мирапекс ПВ, включая сонливость и эпизоды засыпания во время повседневной деятельности. Поскольку сонливость является частым нежелательным явлением с остротой снижением последствий, пациенты не должны управлять автомобилем или работать с другими сложными механизмами до тех пор, пока они не приобретут достаточного опыта лечения препаратом Мирапекс ПВ, чтобы оценить оказывает ли он отрицательное воздействие или нет на их умственную и/или двигательную активность. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Производитель.** Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Бингертштрассе 173, 55216 Ингельхайм, Германия. **Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции**
Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ» в РК
Юридический адрес: г. Алматы, 050010, ул. Каирбекова 38
Фактический адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая 52
Бизнес-центр «Innova Tower», 7-й этаж
тел: +7 (727) 250 00 77 факс: +7 (727) 244 51 77
e-mail: DrugSafety.KZ@boehringer-ingelheim.com
таблетки 0,375 мг №30РК-ПС-5N-018327 от 20.10.2011
таблетки 0,75 мг №30РК-ПС-5N-018925 от 09.12.2010
таблетки 1,5 мг №30РК-ПС-5N-018328 от 20.10.2011
таблетки 3 мг №30РК-ПС-5N-018926 от 09.12.2010
Разрешение № 4033 от 12.04.2013 г.

Перед назначением и использованием ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ное действие, как на моторные, так и немоторные нарушения. Он жизненно необходим для той категории больных, у которых БП появляется в 30–40, 50 лет. Мирапекс®ПВ настолько высокотехнологичен и удобен в применении, что я бы назвал его «препаратом XXI века», поскольку принимающие его пациенты долгие годы сохраняют дееспособность.

Для практикующих неврологов, особенно если они работают в обычных поликлиниках, а не в специализированных неврологических научных центрах, очень важно было узнать все нюансы применения нового препарата (в Казахстане он известен под торговой маркой Мирапекс®ПВ. В повседневной практике рядового невролога БП встречается не каждый день, к тому же, это заболевание не зря называют скрытым – с его начала и до появления характерных симптомов порой проходит десятилетие. Поэтому лечащим врачам очень важно знать все нюансы появления и течения болезни Паркинсона, чтобы не пропустить первых «звоночков». И на этом моменте лектор остановился очень подробно, с демонстрацией видеоматериалов и слайдов.

Чтобы правильно и своевременно диагностировать БП, нужно повсеместно создавать сеть специализированных кабинетов, убежден доктор Левин, который сам каждый день ведет прием больных в знаменитой Боткинской больнице Москвы. Взять ситуацию с болезнью Паркинсона в России под контроль: при уровне распространенности ее 150 случаев на 100 000 населения, только 50 случаев диагностируются, еще 50 «прячутся» под другими диагнозами и 50 – вообще остаются вне поля зрения врачей. Так что вопросы просвещения не только пациентов, но и врачей остаются актуальными. Не очень любят наши



неврологи, по наблюдениям лектора, лечить болезнь Паркинсона, а уж у терапевтов, приди к ним на прием такой пациент, и вовсе появляется тоска в глазах! Поэтому в ходе своей презентации он старался дать неврологам максимум полезной, требующейся им в каждодневной клинической практике, информации – о «синдроме ленивой руки», по которому чаще всего на ранних стадиях выявляются больные с этим заболеванием, о генетической предрасположенности к БП, что требует тщательного сбора анамнеза и проведения консультации у ге-

нетика, если болезнь передается из поколения в поколение, и т.д.

Что касается лечения болезни Паркинсона, то подходы к нему кардинально изменились. Так, если раньше считалось, что лечение дофаминергическими средствами следует начинать, как только появляется существенный функциональный дефицит, ограничивающий повседневную активность, то в настоящее время лечение ими начинают сразу после установления диагноза. Убыль нейронов черной субстанции максимальна в первые пять лет болезни, и очень важно не упустить этот «пик».

Познакомив аудиторию с патогенезом болезни Паркинсона, лектор остановился на основных видах терапевтического воздействия на БП. Это нейропротекторная и симптоматическая терапия, основные принципы которых изложены на слайдах.

При проведении симптоматической терапии болезни Паркинсона, акцентирует внимание коллег профессор Левин, главная задача врача – не в получении максимально возможного эффекта «здесь и сейчас», а в максимально длительном поддержании оптимального уровня жизнедеятельности больного.

Следующий, также откорректированный временем и результатами многочисленных авторитетных исследований, принцип лечения болезни Паркинсона касается уже упомянутой леводопы. Если ранее однозначно считалось, что следует максимально отсрочить лечение леводопой, то теперь рекомендуется начинать лечение этим препаратом своевременно, в пределах «терапевтического окна», например, с наступления III стадии.

В последнее время претерпели изменения и подходы к хирургическому вмешательству при БП. Если раньше это считалось методом «отчаяния», который следует применять при неэффективности медикаментозной терапии, то теперь, с появлением суперсовременных методик проведения операций на головном мозге, нейрохирургическое вмешательство рекомендуют проводить и в других, менее трагичных для пациента ситуациях.

То есть врачу, ведущему пациента с БП, надо быть во всеоружии – постоянно и очень тщательно отслеживать клиническую картину заболевания каждого такого больного, знать, какие симптомы на какой стадии будут появляться у него, каковы возрастные особенности течения этого заболевания, с тем, чтобы

Эволюция клинической картины болезни Паркинсона

Дофаминергические симптомы:

- Гипокинезия
- Ригидность
- Тремор

Недофаминергические симптомы:

- Аксиальные двигательные нарушения
- Вегетативная недостаточность
- Психические расстройства

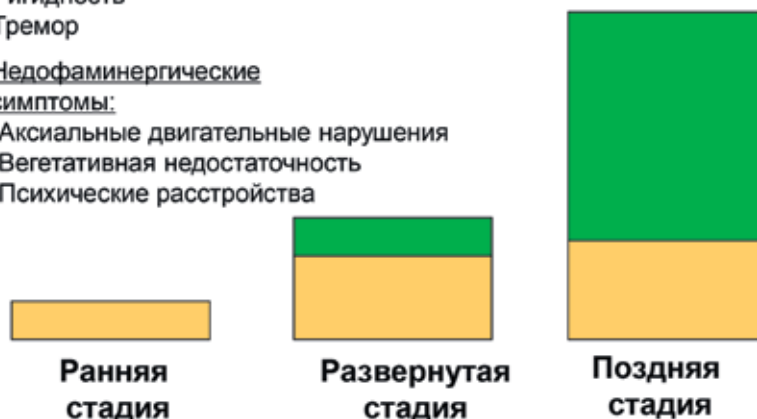


Схема титрования прамипексола с длительным высвобождением

| Неделя | Доза |
|--------|-----------------------|
| 1-я | 0,375 мг 1 раз в день |
| 2-я | 0,75 мг 1 раз в день |
| 3-я | 1,5 мг 1 раз в день |
| 4-я | 2,25 мг 1 раз в день |
| 5-я | 3 мг 1 раз в день |
| 6-я | 3,75 мг 1 раз в день |
| 7-я | 4,5 мг 1 раз в день |

Примечание: Назначение и титрование препарата проводится только под контролем врача

вовремя подключить нужный препарат, назначить адекватное лечение или решить вопрос с оперативным вмешательством.

Полезной для тех, кто сегодня ведет в поликлиниках таких больных, будет и озвученный профессором Левиным механизм подбора суточной дозы Мирапекса®ПВ, который также представлен на слайде.

Много подобной информации прикладного характера было получено участниками конфе-

ренции. Теперь в арсенале неврологов Казахстана не только опыт одного из ведущих неврологов России, но и самые последние данные проведенных авторитетных международных исследований, касающихся диагностики и лечения болезни Паркинсона. И это все сулит больным таким непростым заболеванием более радужные перспективы.

Подготовила
Нагима ТЛЕНЧИЕВА

Функциональные расстройства в общей медицинской практике

Функциональные расстройства во всех областях медицины встречаются чаще, чем органические. Как правило, они носят хронический или рецидивирующий характер и создают большие сложности для врача как в отношении диагностики, так и в вопросах ведения таких больных. Функциональным расстройствам в общей медицинской практике была посвящена конференция, прошедшая 24 мая 2013 года в г. Алматы при поддержке компании «Гриндекс». На конференции с докладом выступила доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Москва) Воробьева Ольга Владимировна.

При упоминании функциональных расстройств в первую очередь необходимо дифференцировать термины. На практике часто используют следующие термины:

- функциональные симптомы/расстройства, подразумевающие нарушения какой-либо функции без органической патологии, а также органические нарушения, повлекшие за собой нарушение функций.
- В настоящее время рекомендуется использовать более конкретизирующие термины:
- соматические симптомы, не имеющие терапевтического



обоснования, то есть отсутствует органическая основа для возникновения данного симптома. Часто применяется в общетерапевтической практике;

- соматоформные симптомы/расстройства. Термин, больше относящийся к психиатрии.

Все эти термины являются относительными синонимами и применяются с той или иной частотой в разных областях медицины.

Итак, почему у пациента без органической патологии возникают характерные симптомы? Например, пациент без нарушений сердечной деятельности начинает жаловаться на сердцебиение (сердце «выпрыгивает» из груди), периодическое повышение давления и проч. Для того чтобы ответить на этот вопрос, первое, о чем следует подумать: какой системой обусловлено это расстройство? Как известно, нервная система человека состоит из двух отделов: соматической, ответственной за движение, мысли человека, и автономной, или вегетативной. Соматическая

организована таким образом, что афферентные (сенсорные) нейроны, собрав информацию из внешней среды, передают ее в ЦНС, откуда по эфферентным путям возбуждение передается к органам и тканям. Вегетативная нервная система ответственна за регуляцию работы всех внутренних органов, и работает она практически автоматически, без персонального осознанного усилия. Предназначение вегетативной нервной системы – регулировать, с одной стороны, гомеостаз организма, с другой – работу внутренних органов в зависимости от внешних изменений.

В норме изменения в работе соматических органов в результате каких-либо физиологических процессов (стрессовая ситуация, необходимость экстренных мер) происходят при вмешательстве вегетативной нервной системы, но не достигают коры головного мозга и не оцениваются. Но в некоторых случаях, например, при эмоциональном возбуждении, при наличии собственного предшествующего опыта, знаний о болезни (СМИ, семейные истории)

оценка соматических проявлений может интерпретироваться как соматический симптом. На практике это может выглядеть следующим образом: у одного человека в какой-то ситуации участилось сердцебиение, но он не обратил на это внимания; другой же, возможно имея семейный опыт какой-либо болезни, расценил это как катастрофический симптом нарушения работы сердца. Именно на фоне неправильной интерпретации соматического проявления (абберации) человек начинает искать медицинскую помощь. Ситуация может усугубиться, если человек находится в тревожном состоянии, когда любое проявление может трактоваться им как патологическое состояние, что еще больше усиливает тревогу. Ятрогения играет определенную роль в таких ситуациях, потому что пациент начинает обследоваться и тут вдруг обнаруживается еще какое-нибудь заболевание. При уровне современного оборудования, современных техниках обследования, возможностях, а также учитывая то, что абсолютно здоровых людей практически нет, всегда можно обнаружить какие-то отклонения. Эти отклонения встречаются у массы людей, не гарантируя при этом развития симптомов. Но некоторые относительно здоровые люди фиксируются на этих отклонениях, поддерживая тревогу и абберантные соматические сенсации как симптомы. Таким образом, психосоматические заболевания – это такие недуги, когда болеет физическое тело, но причину следует искать в душе человека (в его восприятии и отношении к происходящим событиям и т.п.). То есть психическое или эмоциональное состояние человека напрямую связано с физическим состоянием. Психосоматика (от греч. *psyche* – душа + *soma* – тело) – это направление в медицине, изучающее роль психических факторов в этиологии и патогенезе функциональных и органических расстройств организма человека. **Психосоматическими называют**



физические заболевания или нарушения, причиной возникновения которых является эмоциональное напряжение. Это могут быть конфликты, страдание, чувства агрессии, страха, которые не осознаются человеком, но остаются в его подсознании. Можно сказать, что психосоматические заболевания – это боль и страдания души, которые не нашли другого выхода, кроме как через тело, это рассказ души о себе, а чаще всего – ее крик.

Возникает вопрос: почему разные организмы по-разному трактуют эти отклонения? Очень многое зависит от таких биологических факторов, как генетика, биология мозга и его нейромедиаторное обеспечение, наличие соматических заболеваний, пол (женщины более склонны к соматоформным расстройствам, нежели мужчины), лекарства и т.д. Психологические факторы тоже важны, разные личности по-разному переживают разные события: тревожные личности особо чувствительны к всевозможным событиям. Социальная поддержка со стороны семьи, друзей, наличие достаточного экономического статуса, профессиональная востребованность, религиозные практики и проч., – это тоже играет свою роль в поведении человека при стрессе. Итак, комбинация биологических, психологических, социальных факторов определяет реакцию и индивидуальное поведение в от-

вет на происходящие во внешней среде изменения, развитие соматических аббераций у одних и их отсутствие у других.

В настоящее время принята следующая классификация психосоматических расстройств, которые можно разделить на три большие категории: 1) соматизированные (конституциональные, невротические, аффективные). Это врожденные аномалии сомато-психической сферы, предполагающие особенную конституцию, генетику; 2) расстройства, обусловленные соматической патологией, то есть те ситуации, которые в литературе называют «симптомами, не имеющими медицинского обоснования», или соматоформными расстройствами; 3) сочетанные психосоматические расстройства, обусловленные психической патологией и формирующиеся на психосоматической почве, так называемые, органические неврозы.

Недавно в России под руководством академика А.Б. Смулевича¹, известного психиатра, было проведено эпидемиологическое исследование в клиниках и поликлиниках общего профиля по поводу психической сферы пациентов. Оказалось, что почти 1/3 пациен-

¹ заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН, руководитель межклинического психосоматического отделения Клинического Центра ММА им. И.М. Сеченова, заслуженный деятель науки РФ. Один из ведущих ученых и клиницистов с мировым именем в области психиатрии и психосоматики.

тов подвержена соматоформным расстройствам; часто встречались аффективные расстройства (депрессии разной степени, дистимия); тревожные расстройства (генерализованное тревожное расстройство, паническое, называемое ранее симпатоадреналовыми кризами, реакции дезадаптации) и др. По результатам исследования выяснилось, что каждый третий пациент на общем медицинском приеме имеет какие-либо расстройства общесоматического характера, не имеющие медицинского обоснования.

По МКБ-10 расстройства, не имеющие медицинского обоснования, могут быть соматизирован-

помещение. Даже осознав необходимость медицинской помощи, человек в первую очередь пойдет к врачу общей практики. И даже получив направление к психиатру после осмотра у терапевта, такой человек не поймет доктора, решив, что тот просто ошибся. Эти случаи часты в медицинской практике врачей всего мира.

Как смотрят врачи на эту проблему? Рассмотрим симптомы, возникающие при соматоформных расстройствах, заболевания, под которыми они могут маскироваться:

Гастроэнтерология: синдром раздраженного кишечника – это бич гастроэнтерологов.



ные неуточненные, ипохондрические (когда пациент фиксируется на тех или иных симптомах). В этих случаях обычно пациент сам рассказывает врачу, объясняя происхождение нарушения. Тогда от врача требуются особые навыки общения, чтобы вернуть пациента в русло, контролируемое врачом, и добиться от него тех данных, которые необходимы врачу, а не тех, что пациент готов предоставить.

Человек с психической патологией, казалось бы, должен приходить на прием к врачу-психиатру, но не всегда психические симптомы распознаются самим человеком как психические. Например, гипервентиляционный синдром, когда человеку постоянно не хватает воздуха, всегда душно и хочется открыть окно, проветрить

пряжения, постоянное ощущение кома в горле.

Эти и другие часто встречающиеся симптомы носят название соматоформных расстройств. Рассмотрим некоторые портреты пациентов со следующими симптомами.

Синдром гипервентиляции легких. Часто таким пациентам ставится диагноз атипичной астмы, назначается соответствующее лечение. Они могут попасть в поле зрения врачей-терапевтов, кардиологов, неврологов. Особенность симптома в том, что он является симптомообразующим: изменение дыхания на усиленное, гипервентиляция, в организме происходят биомеханические изменения, которые, в свою очередь, приводят к таким симптомам, как, например, парестезии. При сосредоточении пациента на этом симптоме легко можно получить диагноз транзиторной ишемической атаки, малого инсульта и т.д. со всеми вытекающими отсюда последствиями в виде лечения, госпитализации и пр. Гипервентиляция может привести также к мышечным судорогам, вызванным изменениями содержания кальция, что может быть неправильно интерпретировано как признак эпилепсии.

Кардионевроз, или нейроциркуляторная дистония. Часто встречающийся синдром, который играет определенную роль как в психической, так и в соматической сфере. При этом пациент жалуется на нарушения со стороны сердца: «сердце выпрыгивает из груди», давление падает/поднимается и т.д., что, в свою очередь, служит причиной паники и необходимости «срочной» медицинской помощи. Такие пациенты не любят закрытых помещений и больших пространств, нахождение в толпе – это также вызывает у них паническое состояние.

Синдром раздраженного кишечника. Он включает болевые ощущения, метеоризм, интенсивные позывы на дефекацию. Для таких пациентов характерно поведение избегательного типа,

Ревматология: фибромиалгия.

Кардиология: треть пациентов скорой помощи, вызываемой по показанию «боль в сердце», имеют неишемические кардиалгии, диагностируемые ЭКГ. Но некоторые пациенты на этом не успокаиваются и продолжают искать причину боли, неся финансовые затраты и отвлекая ресурсы здравоохранения на себя, в то время, как они могут быть использованы для нужд действительно больного человека.

Междисциплинарный симптомокомплекс: синдром хронической усталости. Иногда симптом бывает чрезвычайно тяжело переносимым, развиваясь до того, что человек бросает все: семью, работу, друзей.

Неврология: головные боли на-

которое характеризуется тем, что они заранее выбирают себе маршруты вблизи мест общественного пользования. Такое поведенческое ограничение характерно именно для этих пациентов, но они могут об этом вам и не рассказать, потому что для них это логично и не требует объяснений. У пациентов с данным синдромом по гипомоторному типу характерны монотонные тянущие боли, не связанные с приемом пищи, эти пациенты подвержены суточному ритму депрессии. То есть депрессия характеризуется суточными колебаниями: вся симптоматика ярко выражена в утреннее время, а к обеду все проходит, человеку становится лучше. Для них характерна ранняя бессонница, когда они просыпаются очень рано, и утро для них всегда хмурое, сопровождающееся апатией, сниженным аппетитом, запорами и т.д.

Это лишь основные категории психосоматических расстройств. Каковы же диагностические подходы для их выявления? Во-первых, исходя из жалоб пациента необходимо исключить соматические заболевания, отвергнуть органическую патологию. Затем – активное выявление полисистемности его соматических жалоб. Пациент может жаловаться на одно расстройство, а иметь совсем другое. Например, жалобы на боли в животе могут быть вызваны расстройствами респираторной системы (скрытая гипервентиляция легких). Для этого необходимо правильно задать все необходимые вопросы, увести пациента от симптома, на котором он зафиксировался, чтобы определить действительную причину нарушения. Врач должен уметь выявить психические симптомы нарушений вегетативной нервной системы, увидеть поведенческие расстройства, расстройства настроения, попытаться выявить связь между динамикой неблагоприятных внешних событий и соматическими проявлениями.

Какие пациенты наиболее подвержены этим симптомам, наиболее уязвимы? Это пациенты с низкой оценкой самочувствия. Например, пациенты с синдромом хронической усталости: все плохо, ничего не помогает, всегда плохое самочувствие, – они чувствуют усталость еще до совершения какого-либо действия. Часто женщины, люди с низкой социальной поддержкой подвержены психосоматическим расстройствам. Этот контингент оттягивает на себя огромные ресурсы здравоохранения бесконечными обследованиями, неверием ни одному врачу, поисками «своего» врача.

О лечении. Возвращаясь к исследованию А.Б. Смулевича, экспертная оценка результатов исследования показала, что самый большой пробел обнаружен в назначении нейролептиков: на момент обследования нейролептики были назначены 12% пациентов, в то время как требовались они вдвое большему количеству больных. На сегодняшний день в целом по медицинской практике нейролептики и антидепрессанты назначаются незначительно, немного лучше обстоит дело с анксиолитиками. Каковы же способы лечения? Психотерапия доступна не многим. Поэтому психофармакологическая помощь в виде лекарственных препаратов более распространена и доступна. Это анксиолитики, антидепрессанты, малые нейролептики. Чем меньше существует симптомокомплекс, тем чаще можно помочь назначением только анксиолитиков; чем длительнее симптом по выраженности, тем настойчивее требуется более мощная терапия, назначение антидепрессантов. Именно ко второй сфере относятся соматоформные расстройства вегетативной нервной системы. Здесь часто требуется комбинация антидепрессантов и антипсихотиков или одиночное назначение антипсихотиков. При стойком соматоформном расстройстве, ипохондрической фиксации, ког-

да пациент навязывает врачу свое видение заболевания, без малых нейролептиков не обойтись.

На казахстанском фармацевтическом рынке присутствует малый нейролептик, сульпирид (торговое наименование Бетамакс). Препарат не новый, создан во Франции в 60-е годы XX века, но он до сих пор востребован на рынке, благодаря своим качественным характеристикам. Его называют тимонейролептиком, так как он воздействует на настроение; действует на рецепторы дофамина, не затрагивая другие рецепторы нейромедиаторной системы; имеет надежный профиль переносимости; уникален тем, что по-разному действует в малых и больших дозировках: в больших дозах работает как антипсихотик (таблетки по 200 мг), в малых дозах препарат имеет активирующий эффект (таблетки по 50 мг) и минимальные побочные воздействия.

Каковы дополнительные целевые симптомы для назначения Бетамакса? В случае присутствия у пациента астенического фона (например, при синдроме хронической усталости), это является своеобразным маркером для назначения Бетамакса. При чрезмерной нервозности, повышенной возбудимости в малых дозах препарат воздействует анксиолитически. При комбинировании Бетамакса с антидепрессантом-селективным ингибитором обратного захвата серотонина, эффект последнего усиливается. Бетамакс – препарат №1 в практике гастроэнтерологов, часто назначается при язвенной болезни желудка, при синдроме раздраженной кишки он назначается в обязательном порядке. Рекомендуются титрование препарата, начиная с 0,5 таблетки на ночь, постепенно переходя на 1-2 в сутки. Общая же суточная доза при ведении соматических пациентов составляет 100-200 мг.

Подготовила Елена СОН

Рекомендации по современной терапии пациентов с эпилепсией



Даирбаева Л.О.

Центр неврологии, эпилептологии и ЭЭГ, г. Алматы

Эпилепсия – это хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами с потерей или без потери сознания (или различными его расстройствами), в структуре которых могут быть различные неврологические нарушения.

Заболеваемость и распространенность

Эпилепсия является одним из наиболее значимых в медицинском, психологическом и социальном плане неврологических заболеваний.

Эпилепсия – это также одно из наиболее распространенных нервно-психических заболеваний. Заболеваемость эпилепсией составляет 50–70 на 100 тыс. человек. Уровень заболеваемости существенно варьируется в разных возрастных группах, имея высокие показатели в раннем детстве и второй пик после 65 лет. Результаты большинства исследований подтверждают, что с наибольшей частотой эпилепсия встречается у мужчин, чем у женщин.

Эпилепсия и судорожные синдромы занимают третье место как в структуре общей заболеваемости после сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, так и в структуре неврологической заболеваемости – 19,9%. Она встречается в 10 раз чаще рассеянного склероза и в 100 раз чаще болезни двигательных нейронов – бокового амиотрофического склероза¹.

Распространенность эпилепсии – 5-10 на 1000 населения (0,5-1%). В России её распространенность составляет 3,4 на 1000 населения, в странах СНГ этой болезнью болеют 2,5 млн человек²; в Европе эпилепсией страдает не менее чем 6 млн человек, из них около 2 млн – дети³, а в мире эта цифра превышает 50 млн⁴. Не менее одного приступа в течение жизни переносят 5% населения, у 20-30% больных заболевание является пожизненным. У 70% пациентов эпилепсия дебютирует в детском и подростковом возрасте и по праву считается одним из основных заболеваний педиатрической неврологии. И как указывал Комитет экспертов ВОЗ, более 75% больных эпилепсией не получают адекватного лечения [M.S. Yerby, 2000].

Частота эпилепсии, характер и диапазон медицинских проблем у людей с этим заболеванием приблизительно схожи для всех стран. Однако, несмотря на подобное сходство, имеются существенные различия в статистических показателях эпидемиологических исследований по разным стра-

нам в мире, доступности и объеме специализированных исследований, медикаментозного и хирургического лечения эпилепсии, в качестве обучения и контроля медперсонала и общих расходов на здоровье.

Именно поэтому Комиссия по Европейским Делах Международной Лиги Борьбы с эпилепсией (ILAE) сочла необходимым выработать единые требования к уровню оказания медицинской помощи больным эпилепсией, пригодные к осуществлению в любой стране, и стандартам подготовки специалистов в области эпилептологии. Основные положения по данному вопросу, достигнутые в результате переговоров с Европейской Консультативной Группой, представляющей все Европейские отделения ILAE, были одобрены Генеральной Ассамблеей ILAE. Эти требования представляют собой соответствующий стандарт помощи и предназначены всем официальным медицинским учреждениям, правительственным структурам, занимающимся лечением эпилепсии, а также организациям и частным лицам, участвующим в управлении и финансировании помощи людям с эпилепсией⁵. Указывается, что лечение должно проводиться под наблюдением опытного врача, имеющего в практике не менее 300

2 А.Б.Техт, 2009

3 Epilepsy care in the World, 2004.

4 Neurological disorders: Public Health Challenges, 2007

1 Neurological disorders: Public Health Challenges, 2007.

Даирбаева Лейла Оралгазыевна – врач-эпилептолог Центра неврологии, эпилептологии и ЭЭГ, исполнительный директор Казахстанской Национальной Лиги против эпилепсии, член Международной Лиги против эпилепсии

5 Техт А.Б., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе. Журн неврол и психиатр 1999; 99: 7: 4–7.

пациентов с эпилепсией ежегодно.

Декларируются следующие требования, которые являются обязательными для обеспечения больных эпилепсией адекватной помощью:

- Наличие региональной противоэпилептической службы;
- Доступ к специализированной многопрофильной группе, включающей:
 - взрослого и детского эпилептолога;
 - специальную (патронажную) медсестру;
 - нейропсихолога;
 - социального работника;
 - специалиста по профзаболеваниям.
- Возможность стационарного лечения;
- Возможность высококвалифицированного нейрофизиологического обследования;
- Доступ к лабораторным исследованиям и терапевтическому лекарственному мониторингу;
- Доступ к методам нейровизуализации, особенно МРТ;
- Доступ к программе хирургического лечения эпилепсии;
- Возможность комплексного обследования и лечения;
- Возможность консультаций по вопросам планирования зачатия и предстоящей беременности;
- Возможность консультаций психолога;
- Доступ к телефону доверия по эпилепсии и возможность контакта с добровольными общественными организациями;
- Свободно доступная и доходчиво изложенная письменная и иного вида информация о приступах, разновидностях эпилепсии, исследованиях, и способах лечения.

Начало лечения

Большинство экспертов сходятся во мнении, что начинать медикаментозное лечение следует после второго неспровоцированного приступа. Этот принцип основан на известном факте: вероятность повтора после первого неспровоцированного приступа составляет около 37%, а после второго приближается к 80%. Однако фармакотерапия может быть назначена и после

первого неспровоцированного приступа при наличии неврологического дефицита, выявления эпилептической активности мозга на ЭЭГ, структурных изменений, соответствующих данному типу приступов, а также мнения больного или его родственников о необходимости лечения. Нужно помнить о том, что первый назначенный препарат у конкретного больного в большинстве случаев продолжает применяться в течение многих лет, поэтому сегодня широко дискутируется вопрос выбора ПЭП для начальной терапии.

Цель лечения

Сохранение качества жизни пациента, контроль эпилептических приступов и профилактика побочных эффектов лечения.

Диагноз эпилепсии (эпилептического синдрома) основан на следующих критериях:

1. Диагностика эпилепсии и эпилептического синдрома в соответствии с общепринятой международной Классификацией Эпилепсий и Эпилептических синдромов (1989).
2. Выделение клинической формы эпилептического приступа (уточнение клинической формы обязательно на всех этапах противосудорожной терапии).
3. Этиология (симптоматическая, идиопатическая, криптогенная).
4. Частота приступов, время их повторения, их приуроченность к определенным физиологическим циклам.
5. Провоцирующие факторы приступов (депривация сна, алкоголь, свет, звук, чтение и др.).
6. Оценка соматического статуса и физиологического состояния пациента на момент начала лечения.

Принципы терапии

1. Выбор адекватного антиэпилептического препарата (в соответствии с типом приступа, формой эпилепсии, синдромом).
2. Монотерапия – является эффективной более чем у 60% пациентов с эпилепсией.
3. Индивидуальная эффективная доза (оценка профиля эффективности/переносимость).
4. Регулярность приема – без пе-

рерывов и «каникул». Самостоятельная отмена и коррекция дозы не допускается!

5. Длительность – прием антиэпилептического препарата продолжается в течение 2-5 лет после последнего приступа!
6. Доступность – противоэпилептические препараты включены в перечень лекарственных средств и изделий медицинского назначения для бесплатного обеспечения населения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи на амбулаторном уровне согласно приказу МЗ РК №786 от 04.11.2012 года.
7. Рациональная политерапия – при неэффективности монотерапии.

Выбор АЭП основан на следующих критериях

1. Клиническая форма приступа (эпилептического синдрома);
2. Этиология (симптоматическая, идиопатическая, криптогенная);
3. Возраст, пол, вес;
4. Частота приступов;
5. Сопутствующие психические нарушения;
6. Сопутствующие соматические нарушения;
7. Лечение сопутствующих заболеваний;
8. Образ жизни.

Принцип применения ПЭП (выбор тактики ведения пациента)

1. Монотерапия – контроль приступов у 60-80% больных, нет лекарственного взаимодействия, меньше вероятность побочных эффектов.
2. Политерапия – при неэффективности монотерапии – контроль приступов у 20% больных, лекарственные взаимодействия и токсические эффекты.

Контроль эффективности лечения

1. Клинический – ведение дневника приступов!
2. Нейрофизиологический (ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг).
3. Терапевтический лекарственный мониторинг.
4. Лабораторно-биохимический мониторинг.

5. Ревизия.
6. Прогноз.

Результаты терапии

1. Полный контроль – отсутствие приступов в течение более 3-х лет.
2. Неполный контроль приступов – редукция частоты приступов более чем на 50%.
3. Неконтролируемые приступы – отсутствие эффекта лечения.
4. Аггравация приступов – это парадоксальный фармакодинамический эффект, возникающий в связи с приемом противоэпилептических препаратов, но не являющийся побочным действием препаратов или стимуляцией со стороны больного. Сам факт аггравации приступов очень сложно выделить в клинической картине эпилепсии, поскольку этот феномен наблюдается даже на фоне приема большими плацебо, причем по данным масштабных рандомизированных исследований в 3-9% случаев частота приступов при этом увеличивается более чем вдвое. Тем не менее, сегодня можно говорить о том, что прием некоторых ПЭП характеризуются определенной вероятностью аггравации.

Единственная классификация парадоксальной аггравации под влиянием ПЭП, предложенная E. Perucca и соавт. в 1998 г., подразделяет этот феномен на два типа:

- тип А – парадоксальная интоксикация – увеличение частоты приступов как проявление чрезмерной для данного пациента лекарственной нагрузки;
- тип В – специфическая (фармакодинамическая) аггравация – специфичный для пациента или типа заболевания феномен, при котором определенные типы приступов появляются, возобновляются или учащаются под влиянием определенных ПЭП в связи с их механизмом действия.

Парадоксальная интоксикация наиболее изучена и описана для фенитоина, может встречаться при приеме вигабатрина, тиагабина, ламотриджина, топирамата, а также при политерапии. Она клинически непредсказуема,

может протекать без других симптомов интоксикации, уменьшается при снижении дозы ПЭП. Специфическая аггравация более синдромоспецифична, чаще наблюдается при ИГЭ.

К факторам риска аггравации относятся:

- сочетание разных типов приступов;
- политерапия;
- умственная отсталость пациента;
- неврологические нарушения;
- высокая исходная частота приступов;
- значительные изменения ЭЭГ в дебюте заболевания.

Механизмы развития парадоксальной аггравации до конца не изучены и требуют дальнейшего уточнения. Они различаются в зависимости от типа эпилепсии и механизмов антиэпилептического действия препаратов.

Клинические рекомендации по лечению эпилепсии

В настоящее время наиболее авторитетными из подобных документов признаны рекомендации Международной противоэпилептической лиги (ILAE), консенсусы британских (NICE), шотландских (SIGN) и американских экспертов (AAN/AES).

ILAE (2006, 2013): доказательство эффективности монотерапии 1940-2005 50 РКИ и 7 мета-анализов.

NICE (2004, 2012): выбор АЭП на основании типа приступа и формы эпилепсии/синдрома.

SIGN (2006): диагностика и лечение эпилепсии у взрослых. Национальные клинические рекомендации.

AAN&AES: эффективность и переносимость АЭП последней генерации при впервые выявленной эпилепсии и при рефрактерной эпилепсии.

Остановимся на последнем исследовании 2012 года NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care⁶

Несмотря на то что в настоящее время специалистам предоставлен большой выбор современных высокоэффективных антиэпилептических препаратов (АЭП), до сих пор не всегда

удается добиться желаемого терапевтического эффекта. С одной стороны, это может быть связано с истинной резистентностью заболевания; с другой – с так называемой «псевдорезистентностью». «Псевдорезистентность», или ятрогенная резистентность, связанная с неправильным подбором самого препарата или назначением должного препарата, но в неадекватной дозе. По данным разных авторов, «псевдорезистентность» составляет до 30,5%!

Смертность

Причины смерти приблизительно у трети пациентов непосредственно вызваны нарушениями во время приступа, и это соотношение неизменно для любой европейской страны. Внезапная, непредвиденная смерть может встречаться у молодых людей с активной формой эпилепсии, причем чаще всего, когда приступы носят конвульсивный (судорожный) характер. Немало смертных случаев происходит у пациентов во время ночного сна. В этой ситуации степень риска составляет от 1,3 до 9,3 случая на 1'000 пациентов.

Обоснование использования оригинального препарата по сравнению с генериками

Эпилепсия – хроническое заболевание, часто требующее длительного лечения. Эпилепсия длится в среднем около 10 лет, хотя у многих период активных приступов существенно короче (менее 2 лет у более 50%). Около 70% пациентов с эпилепсией достигают длительной ремиссии с помощью антиэпилептических препаратов (АЭП), возвращающих их к полноценной жизни. Значительное число (20-30%) пациентов страдает эпилепсией всю жизнь.

АЭП относятся к препаратам с узким терапевтическим индексом (очень маленькая разница в дозе между терапевтическим и токсическим эффектом терапии), требующим тщательного титрования дозы у каждого конкретного пациента, что вызывает необходимость очень взвешенной оценки возможности генерической замены. Перевод на генерики даже с доказанной биоэквивалентностью, но не подтвержденной терапевтической эквивалентностью приводит к нестабильным концентрациям препаратов в сыворотке крови, провоцирует потерю контроля над при-

6 The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE. 2012

Таблица 1. Выбор препарата в соответствии с типом приступов

| Тип приступа | Препарат 1 линии | Препарат 2 линии | Дополнительный препарат | Нерекомендуемые препараты |
|---|---|---|--|--|
| Генерализованный тонико-клонический приступ | Carbamazepine Lamotrigine Sodium valproate | Clobazam* Lamotrigine Levetiracetam Sodium valproate Topiramate | | (Если имеется сочетание с абсансами, миоклоническими приступами или установлен диагноз юношеской миоклонической эпилепсии) Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Тонический или атонический | Sodium valproate | Lamotrigine | Rufinamide* Topiramate | Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Абсансы | Ethosuximide* Lamotrigine Sodium valproate | Ethosuximide* Lamotrigine Sodium valproate | Clobazam* Clonazepam* Levetiracetam Topiramate Zonizamide | Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Миоклонии | Levetiracetam Sodium valproate Topiramate | Levetiracetam Sodium valproate Topiramate | Clobazam* Clonazepam* Piracetam Zonizamide | Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Фокальный | Carbamazepine Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine* Sodium valproate | Carbamazepine Clobazam Gabapentin Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine* Sodium valproate Topiramate | Eslicarbazepine Acetate* Lacosamide* Phenobarbital Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* Zonizamide* | |
| Пролонгированный или повторяющиеся приступы и эпилептический судорожный статус (догоспитальный этап) | Buccal midazolam* Rectal diazepam* Intravenous lorazepam* | | | |
| Эпилептический судорожный статус (госпитальный этап) | Intravenous lorazepam* Intravenous diazepam Buccal midazolam* | | | |
| Рефрактерный статус судорожных приступов | Intravenous Midazolam* Propofol (противопоказан детям) Thiopental sodium | | | |

* препарат не зарегистрирован в Казахстане

ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Таблица 2. Выбор препарата в зависимости от эпилептического синдрома

| Эпилептический синдром | Препарат 1 линии | Препарат 2 линии | Дополнительный препарат | Нерекомендуемые препараты |
|---|--|--|--|--|
| Детская абсансная эпилепсия | Ethosuximide* Lamotrigine Sodium valproate | Ethosuximide* Lamotrigine Sodium valproate | Clobazam* Clonazepam* Levetiracetam Topiramate Zonisamide | Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Ювенильная абсансная эпилепсия | Ethosuximide* Lamotrigine Sodium valproate | Ethosuximide* Lamotrigine Sodium valproate | Clobazam* Clonazepam* Levetiracetam Topiramate Zonisamide* | Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Ювенильная миоклоническая эпилепсия | Lamotrigine Levetiracetam Sodium valproate Topiramate | Lamotrigine Levetiracetam Sodium valproate Topiramate | Clobazam* Clonazepam* Zonisamide* | Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Phenytoin Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами | Carbamazepine Lamotrigine Oxcarbazepine* Sodium valproate | Clobazam Lamotrigine Levetiracetam Sodium valproate Topiramate | | |
| Идиопатическая генерализованная эпилепсия | Lamotrigine Sodium valproate Topiramate | Lamotrigine Levetiracetam Sodium valproate Topiramate | Clobazam* Clonazepam* Zonisamide* | Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Инфантильные спазмы (не на фоне туберозного склероза) | Обсудить или обратиться в третичный эпилептологический центр Steroid (prednisolone or tetracosactide*) Vigabatrin* | | | |
| Инфантильные спазмы (на фоне туберозного склероза) | Обсудить или обратиться в третичный эпилептологический центр Steroid (prednisolone or tetracosactide*) Vigabatrin* | | | |
| Доброкачественная эпилепсия детства с центро-темпоральными спайками | Carbamazepine Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine* Sodium valproate | Carbamazepine Clobazam Gabapentin Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine Sodium valproate Topiramate | Eslicarbazepine Acetate* Lacosamide* Phenobarbital Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* Zonisamide* | |
| Синдром Панайотопулоса | Carbamazepine Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine* Sodium valproate | Carbamazepine Clobazam* Gabapentin Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine* Sodium valproate Topiramate | Eslicarbazepine Acetate* Lacosamide* Phenobarbital Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* Zonisamide* | |

* препарат не зарегистрирован в Казахстане

| | | | | |
|---|---|--|---|--|
| Синдром Гасто (поздняя заточная эпилепсия) | Carbamazepine Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine* Sodium valproate | Carbamazepine Clobazam Gabapentin Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine Sodium valproate Topiramate | Eslicarbazepine Acetate* Lacosamide* Phenobarbital Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* Zonizamide* | |
| Синдром Драве | Обсудить или обратиться в третичный эпилептологический центр Sodiumvalproate Topiramate | Clobazam* Stiripentol* | | Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Phenytoin* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Продолженные спайк-волны во время сна | Обратиться в третичный эпилептологический центр | | | |
| Синдром Леннокса-Гасто | Обсудить или обратиться в третичный эпилептологический центр Sodiumvalproate | Lamotrigine | Felbamate* Rufinamide* Topiramate | Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine* Pregabalin Tiagabine* Vigabatrin* |
| Синдром Ландау-Клеффнера | Обратиться в третичный эпилептологический центр | | | |
| Миоклоническо-астатическая эпилепсия | Обратиться в третичный эпилептологический центр | | | |

ступами и увеличивает риск травм, инвалидизации и смерти пациентов с эпилепсией. При этом прогноз заболевания становится более неблагоприятным с каждой сменой генерического препарата. По данным многих клинических исследований, при достижении длительной ремиссии становится очень важным избежать провоцирования приступов. Появление хотя бы 1 приступа влечет за собой значимые последствия для каждого пациента и для системы здравоохранения в целом: проблемы с трудоустройством, стигматизация, риск травматизма и смерти (риск внезапной смерти при эпилепсии возрастает в 2-3 раза для пациентов с хотя бы 1 приступом в течение года по сравнению с пациентами без приступов⁷), госпитализации и т.д.

Согласно законодательству ряда Европейских стран (Германия, Нидерланды) и США, АЭП как препараты с узким терапевтическим индексом, относятся к группе не рекомендуемых к необоснованной замене/переводу на генерики с позиций эффективности и безопасности.

Клинические и фармакоэкономические зарубежные исследования, в которых изучались пациенты до и после переключения на генерики, а также фармакокинетические исследования подтвердили достоверные различия между оригинальными и генерическими АЭП⁸⁻⁹:

1. Разная биодоступность оригинальных и генерических АЭП.
2. Разрешенный диапазон отклонений генерика от оригинального препарата при определении биодоступности не гарантирует терапевтической эквивалентности.
3. Более высокая частота развития побочных эффектов на генериках (56% врачей отмечают увеличение количества побочных эффектов при переключении пациентов на генерики).
4. Более высокая частота развития приступов при использовании генериков (около 68% врачей отмечают развитие внезапного припадка после переключения

с оригинальных препаратов на генерики)¹⁰.

5. Более высокие дозы генериков, требуемые для достижения эффекта в сочетании с большей токсичностью.
6. Более высокая частота сопутствующих назначений при терапии генериками.
7. Более высокие затраты на терапию пациента.
8. Таким образом, лечение эпилепсии должно быть персонифицировано, адресовано конкретному пациенту, исходя из его специфических потребностей. Также, для повышения эффективности лечения эпилепсии необходимо преодоление проблем с лекарственным обеспечением, в том числе препаратами для лечения эпилептического статуса, чему может способствовать гармонизация списков лекарств по ГОБМП, а также расширение этих списков за счет наиболее эффективных современных противосудорожных препаратов. Особенно тех, которые разрешены для применения у детей.

7 Paesschen W V et al. The use of generic medication in epilepsy: A review of potential issues and challenges. European journal of paediatric neurology 13 (2009) 87-92

8 Crawford P. et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. 2006 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd

9 Borgherini G. The Bioequivalence and Therapeutic Efficacy of Generic Versus Brand-Name Psychoactive Drugs. Clinical therapeutics. Vol.25, #6, 2003

10 Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. Epilepsy & Behavior 5 (2004) 995-998

Топирамат в лечении парциальной и генерализованной форм эпилепсии

Одним из наиболее эффективных противосеизмических препаратов (ПЭП) второго поколения, используемых в течение последних 10 лет, является топирамат. Учитывая достаточно высокую распространенность (около 30%) случаев резистентности к противосеизмической терапии среди пациентов, страдающих эпилепсией, оптимальное применение топирамата, наряду с новыми ПЭП, позволит оптимизировать лечение, а также сократить количество и тяжесть его побочных эффектов.

В обзоре E. Faught «Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy», опубликованном в журнале *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (2007; 3 (6): 811-821), представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований и практические выводы о способах повышения эффективности терапии эпилепсии топираматом и минимизации побочных явлений.

Топирамат (2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate) – производное фруктозы, синтезирован как вещество, обладающее гипогликемическим действием. Вскоре была выявлена его способность оказывать противосеизмический эффект.

Механизмы действия

Широкий спектр влияния на различные типы приступов реализуется благодаря мультифакторному воздействию. Основные механизмы действия препарата:

- блокада вольтажзависимых натриевых каналов;
- ингибирование каинат/АМПК-рецепторов;
- блокада вольтажзависимых кальциевых каналов L-типа;
- увеличение проводимости

ГАМК-медиаторных хлоридных каналов;

- ингибирование карбоангидразы;
- увеличение калиевой проницаемости.

Первые три механизма действия топирамата уменьшают нейрональное возбуждение, последующие интенсифицируют ингибирующие процессы. Описаны также нейропротекторные и антигипоксические свойства данного препарата. Вопрос о том, какой из механизмов является ведущим в реализации противосеизмического эффекта, остается открытым.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства топирамата имеют линейный характер. Препарат быстро и эффективно всасывается (биодоступность – 80%). Максимум концентрации (C_{max}) достигается через 2 часа после перорального приема (диапазон – 1,4-4,3 часа). Этот временной промежуток является периодом потенциальной реализации дозозависимых эффектов, в том числе и неблагоприятных. Около 60% выводится почками в неизменном виде, остальная часть метаболизируется в печени с последующим образованием фармакологически неактивных метаболитов.

При условии сохранения функций печени и почек период полувыведения при монотерапии топираматом составляет 20-30 часов. Постоянный уровень концентрации препарата устанавливается в течение первых 4-5 суток ежедневного приема терапевтических доз препарата. Наличие почечной недостаточности продлевает период полувыведения топирамата. Если почечный клиренс креатинина снижается до 30 мл/мин, уровень препарата в сыворотке крови может повышаться в два раза. Подобные фармакологические особенности отмечены и у лиц пожилого возраста. У детей клиренс креатинина выше, чем у взрослых, особенно в раннем детском возрасте, что следует учитывать при расчете суточной дозы топирамата.

Взаимодействие с другими препаратами

Благодаря особенностям механизма действия, взаимодействие топирамата с другими медикаментами ограничено. Описаны лишь отдельные случаи повышения уровня фенитоина (15 мг/мл или более) на фоне приема высоких доз топирамата (400-800 мг/сут). Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной

изоформы фермента системы цитохрома P450. Теоретически, подобный эффект можно ожидать и при приеме диазепама, однако подобные сообщения в настоящее время отсутствуют.

Описаны случаи развития гипераммонемической энцефалопатии при комбинации топирамата/вальпроаты, что, по видимому, связано с влиянием топирамата на метаболизм вальпроевой кислоты. Кроме того, топирамат влияет на метаболизм эстрогена, что приводит к снижению эффективности противозачаточных средств. При этом уровень прогестерона остается неизменным, что выгодно отличает топирамат от фенитоина и карбамазепина, оказывающих влияние на оба половых гормона. В случае необходимости приема топирамата женщинами, использующими эстрогенсодержащие противозачаточные средства, необходимо корректировать дозу эстрогена. Топирамат снижает сывороточную концентрацию амитриптилина, рисперидона, препаратов лития. Топирамат успешно используется в составе противомигренозной терапии, поскольку он не взаимодействует с дигидроэрготамином, пропранололом и суматриптаном, которые наиболее часто используются как для купирования приступов, так и для лечения в межприступный период.

Эффективность топирамата при парциальных приступах

Топирамат, как и многие современные ПЭП, представляет интерес, прежде всего, в случаях, когда имеющиеся парциальные приступы рефрактерны к терапии. Исследования американских ученых продемонстрировали эффективность топирамата (в суточной дозе 200–600 мг) в отношении данного типа приступов. Дальнейшее повышение его дозы не приводило к сокра-

щению числа регистрируемых приступов, но увеличивало выраженность побочных эффектов. Оптимальная доза, сокращавшая число приступов на 50%, по мнению большинства ученых, составила 400 мг/сут. Исследования, проведенные в Европе, Корее и Канаде, не только подтвердили эти результаты, но выявили, что топирамат в дозе 200–400 мг эффективен в составе комбинированной терапии ПЭП, направленной на лечение данного типа приступов. Еще одним дополнением к полученным данным стали результаты контролируемого плацебо исследования эффективности топирамата для лечения парциальных приступов у детей и подростков (в возрасте 1–16 лет), указывающие на сокращение числа приступов на 35% (в группе плацебо – на 11%). В отношении долгосрочной терапии отмечено, что длительность удержания на препарате составила 30–50% в течение 3–4 лет. При этом в большинстве случаев отмена препарата была связана с наличием побочных эффектов.

Исследование, включавшее взрослых пациентов с парциальными приступами, с частотой более 4 раз в месяц (рефрактерными к терапии), предполагало постепенную отмену базового лечения с переходом на монотерапию топираматом в низкой (100 мг/сут – 1-я группа) и высокой (1000 мг/сут – 2-я группа) дозах. Цель испытания – выяснение эффективности использования топирамата в качестве монотерапии рефрактерных парциальных приступов. Результаты подтвердили его действенность в группе пациентов, получавших высокую дозу препарата ($p=0,01$).

Парциальные и генерализованные судорожные приступы

В последнее время в ряде исследований оценивали эффективность монотерапии различными дозами топирамата

у детей и взрослых. Недавнее клиническое изучение продемонстрировало результаты обследования 252 детей в возрасте старше 3 лет, получавших топирамат в низких (50 мг/сут при весе > 50 кг и 25 мг/сут – 50 кг) и высоких (500 мг/сут при весе > 50 кг и 200 мг/сут – 50 кг) дозах. При этом 56% пациентов не принимали ПЭП, остальные находились на монотерапии, чаще всего фенитоином. Результаты, указывавшие на влияние топирамата на временной промежуток до фиксации первого приступа, имели неоднозначный характер во всех группах, однако наблюдался позитивный эффект в группах более высоких доз ($p=0,01$), после учета времени до развития второго приступа, выступавшего при анализе в качестве ковариаты.

В другом аналогичном исследовании, включавшем пациентов в возрасте 6 лет и старше, также использовались низкие (50 мг/сут – 1-я группа) и высокие (400 мг/сут – 2-я группа) дозы топирамата. За период наблюдения приступы отсутствовали у 59 и 76% больных 1-й и 2-й групп соответственно ($p=0,001$).

В другом рандомизированном слепом сравнительном испытании эффективности монотерапии топираматом, вальпроатом и карбамазепином выбор препарата определялся типом приступов. При первично генерализованных судорожных приступах чаще всего назначали вальпроат, при парциальных – карбамазепин. Больные были распределены на четыре группы: топирамата в дозе 100 мг/сут, топирамата по 200 мг/сут, карбамазепина в дозировке 600 мг/сут и вальпроата по 1000 мг/сут. Эффективность терапии во всех группах практически не различалась. Топирамат в дозе 100 мг/сут был рекомендован авторами исследования в качестве начальной дозы для впервые выявленного судорожного синдрома.

Масштабное исследование британских ученых SANAD, включавшее результаты обследования 1721 пациента с парциальной эпилепсией и 716 лиц с генерализованной и неклассифицируемыми формами эпилепсии, выявило, что ламотриджин превосходил карбамазепин, окскарбамазепин и топирамат в отношении времени отказа от терапии, благодаря хорошей переносимости, но не эффективности контроля над приступами.

Генерализованные тонико-клонические приступы

Топирамат эффективен в отношении генерализованных тонико-клонических (grand mal), а также вторично генерализованных припадков.

Эффективность топирамата изучали в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании, включавшем 80 пациентов в возрасте 3-59 лет. Частота приступов до лечения составила 4,5 и 5,0 случая в месяц (в группах плацебо и контрольной), средняя суточная доза топирамата – 5 мг/кг. Сокращение частоты припадков в целом составило 57% для группы топирамата и 9% – для группы плацебо ($p=0,019$). Снижение частоты приступов на 50% и более наблюдалось у 56 и 20% пациентов контрольной группы и таковой плацебо соответственно ($p=0,001$).

Имеются отдельные сообщения об эффективности топирамата для лечения первично генерализованных форм эпилепсии у детей (ювенильная миоклоническая эпилепсия, абсансная эпилепсия у детей).

Вторично генерализованные формы эпилепсии, сопровождающиеся более выраженной неврологической симптоматикой, часто бывают резистентны к терапии. К ним относится Синдром Леннокса-Гасто, сопровождающийся полиморфными приступами, когнитивными на-

рушениями и специфическими изменениями на электроэнцефалограмме. Использование препарата выбора вальпроата при лечении синдрома Леннокса-Гасто далеко не всегда обуславливает достижение контроля над припадками.

В одном контролируемом плацебо исследовании эффективности дополнительной терапии топираматом выявлено, что при терапии лиц с синдромом Леннокса-Гасто у 52% больных в возрасте 2-42 лет отмечалось снижение частоты приступов в сравнении с группой плацебо (38% пациентов, $p=0,040$).

В настоящее время имеется несколько сообщений об эффективности топирамата в лечении инфантильных спазмов и четыре исследования, подтверждающие целесообразность его применения при синдроме Драве.

Лечение прогрессирующей миоклонической эпилепсии предполагает применение вальпроата в качестве препарата выбора, однако, согласно ряду сообщений, топирамат может эффективно использоваться в качестве дополнительной терапии.

В связи с отсутствием парентеральных форм выпуска топирамата купирование эпилептического статуса при резистентности к другим ПЭП может проводиться путем введения препарата через назогастральный зонд.

Побочные эффекты терапии

Анализ данных относительно переносимости терапевтических доз топирамата при монотерапии показал, что развитие побочных эффектов приводило к необходимости его отмены у 11-28% больных. Наиболее частой причиной отмены стали когнитивные нарушения, однако процент удержания пациентов на препарате через 3 года после инициации лечения оставался

высоким (более 30%).

Выраженные речевые нарушения, затруднения подбора слов чаще всего наблюдались у больных на фоне предшествующей дисфункции доминантного полушария. Мнестические нарушения разной степени выраженности наблюдались, в основном, при использовании высокой дозы топирамата и быстром ее титровании. При назначении топирамата в дозе 200 мг/сут в составе комбинированной терапии и наращивании дозы на 25-50 мг/сут только у 5% пациентов наблюдали нарушения концентрации внимания. Особенностью выявления подобных расстройств, по мнению ряда авторов, является то, что выраженность когнитивных нарушений не всегда имеет дозозависимый эффект. Причины развития когнитивной дисфункции нуждаются в дальнейшем изучении, однако результаты функциональной магнитно-резонансной томографии здоровых добровольцев продемонстрировали снижение активности префронтальной коры в ответ на прием терапевтической дозы топирамата.

Для выявления умеренного когнитивного снижения необходимо использование доступных методов его оценки – шкал и опросников, отражающих познавательную сферу.

Прием топирамата приводит к снижению массы тела в среднем у 4,6% пациентов, причем лица с повышенной массой тела теряют вес значительно активнее. Чаще всего причиной снижения веса является анорексия, прекращающаяся, по результатам ряда исследований, в течение первых 18 месяцев после начала терапии. Сонливость была выявлена у 15-35% пациентов, утомляемость (астения) – у 13-16% детей и взрослых участников клинических испытаний.

Поскольку топирамат является ингибитором карбоангидразы, его прием может вы-

Ропимат

Топирамат

Ропимат



RANBAXY
Trusted medicines. Healthier lives

Ропимат

Топирамат

Международное непатентованное название

Топирамат

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
25 мг, 100 мг и 200 мг №30

Фармакотерапевтическая группа

Прочие противоэпилептические средства.
Код АТХ N03AX11

Фармакодинамика

Ропимат является новым противоэпилептическим препаратом, относящимся к классу сульфамат-замещенных моносахаридов.

- Ропимат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона.
- Ропимат повышает активность g-аминобутирата (ГАБА) в отношении некоторых подтипов ГАБА-рецепторов (в том числе ГАБА_A-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАБА_A-рецепторов, препятствует активации канинатов чувствительности подтипа канинатов/AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов.
- Кроме того, Ропимат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы.

Фармакокинетика

Топирамат быстро и хорошо всасывается. Биодоступность - 81%. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность топирамата. Связь с белками плазмы крови 13-17%.

После приема внутрь метаболизируется около 20% от принятой дозы.

Основным путем выведения неизмененного топирамата (70%) и его метаболитов являются почки.

Фармакокинетика топирамата носит линейный характер.

Показания к применению

Эпилепсия

- монотерапия у взрослых и детей с 6 лет с впервые диагностированной эпилепсией, которые имеют генерализованные тонико-клонические судороги или парциальные припадки с или без вторичных генерализованных судорог.
- дополнительная терапия у взрослых и детей старше 2 лет, у которых парциальные припадки с или без вторичных генерализованных судорог адекватно не контролируются противоэпилептическими препаратами первой линии
- судороги связанные с Синдромом Леннокса Гауста и первичные генерализованные тонико-клонические судороги.

Мигрень

- в качестве профилактики мигрени у взрослых

Лечение следует начинать под наблюдением специалиста. Профилактическое лечение мигрени может быть рассмотрено в следующих случаях: три или более приступа мигрени в месяц у взрослых.

Продолжение терапии следует пересматривать каждые три месяца.

Способ применения и дозы

Внутри, вне зависимости от приема пищи.

Для достижения оптимального контроля эпилептических приступов у детей и взрослых пациентов рекомендуется начинать лечение с приема низких доз препарата с последующим постепенным титрованием до эффективной дозы.

Таблетки Ропимат не рекомендуется делить на части.

Эпилепсия

Монотерапия

Взрослые и дети с 16 лет

При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов с целью монотерапии Ропиматом необходимо учитывать частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять сопутствующий противосудорожный препарат по соображениям безопасности, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующего противоэпилептического препарата на одну треть каждые 2 недели.

Взрослые в начале лечения должны принимать по 25 мг Ропимата перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом.

Начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100 мг в сутки, а максимальная суточная доза не должна превышать 400 мг. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг в сутки. Рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов, не страдающих заболеванием почек.

При отмене препаратов, являющихся индукторами печеночных ферментов, концентрации топирамата в крови будут возрастать. В таких ситуациях при наличии клинических показаний дозу Ропимата можно снизить.

Дети в возрасте 6-16 лет

Лечение у детей в возрасте 6-16 лет следует начинать в первую неделю 0,5 -1 мг/кг. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 0,5 - 1 мг/кг и принимать ее в два приема. Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно повысить дозу более плавно или увеличивать интервалы между повышениями дозы. Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии Ропиматом детей в возрасте старше 2 лет составляет 3-6 мг/кг в сутки. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Дополнительная терапия

Взрослые и дети с 16 лет

Минимальная эффективная доза составляет 200 мг в день.

Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в два приема. Некоторым больным может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной - 800 мг. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы начинают с 25 мг, принимая на ночь в течение 1 недели.

В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25 - 50 мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых больных эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки.

Данные рекомендации по дозировке применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек.

Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 2 лет

Рекомендуемая суммарная дневная доза Ропимата в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в день), принимая на ночь в течение 1 недели. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Дневная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

Примечание: лекарственная форма таблетки не одобрена для применения у детей, требующих дозу менее чем 25мг/день.

Мигрень

Рекомендуемая суточная доза Ропимата для профилактики приступов мигрени - 100 мг принимаемая в 2 приема. Подбор дозы следует начинать с дозы 25 мг вечером в течение 1 недели. Увеличение дозы должно происходить на 25 мг в сутки с интервалом в одну неделю после каждого увеличения. Если пациент плохо переносит данный режим увеличения дозы, то допускается использование более длительных интервалов между повышениями суточной дозировки. У некоторых пациентов положительный результат достигается при суточной дозе Ропимата 50 мг. Не рекомендуется превышать суточные дозы Ропимата 200 мг/сут.

Ропимат не применяется для профилактики мигрени у детей.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- с осторожностью:
- беременность и период лактации
- детский возраст до 2х лет
- почечная/печеночная недостаточность, нефроуролитиаз (в т.ч. в прошлом и в семейном анамнезе), гиперкальциурия.

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Ranbaxy Laboratories Limited

PK-LC-SN#017090 от 15.12.2010

PK-LC-SN#017091 от 15.12.2010

PK-LC-SN#017092 от 15.12.2010

Разрешение на рекламу №3661 от 13.09.2012

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании Ranbaxy в Казахстане
г. Алматы, ул. Манаса 32 «А», уг.ул. Сатпаева БЦ «SAT» 6 этаж, 602 офис, Тел./факс: +7 727 237 84 49

RANBAXY
Trusted medicines. Healthier lives

зывать появление парестезий разной степени выраженности, стимулировать камнеобразование в почках и приводить к уменьшению щелочного резерва крови. Парестезии – один из наиболее часто встречающихся симптомов, регистрируемых чаще при монотерапии топираматом. В частности, они выявляются у 35-49% лиц, получающих препарат с целью лечения мигрени. Склонность к камнеобразованию отмечена у 1-2% пациентов, поскольку топирамат повышает рН мочи за счет снижения выделения солей лимонной кислоты. Наличие мочекаменной болезни является относительным противопоказанием к назначению топирамата. Метаболический ацидоз как следствие снижения концентрации бикарбоната сыворотки крови – дозозависимый побочный эффект топирамата.

В ряде исследований обнаружено, что у 12-15% пациентов после начала терапии топираматом выявлялись признаки депрессии, реже – выраженная раздражительность или агрессия. У лиц с предшествующими психическими нарушениями чаще отмечалось ухудшение состояния при применении препарата. Кроме того, в отдельных случаях прием топирамата стал причиной развития параноидальных расстройств, быстро купировавшихся после сокращения дозы или отмены препарата.

По данным клинических исследований, только у 4% пациентов, получавших топирамат, отмечались кожные реакции в виде появления сыпи. Это значительно меньше, чем процент регистрируемых случаев появления сыпи при приеме фенитона, карбамазепина и ламотриджина (8-14%), что делает топирамат препаратом выбора при выраженных кожных реакциях на фоне предшествующей терапии данными ПЭП. В ряде случаев

у больных отмечалось развитие острой закрытоугольной глаукомы, симптомы которой (боль, покраснение конъюнктивы, снижение остроты зрения) исчезали в течение нескольких дней после отмены или коррекции дозы препарата. Кроме того, у детей описаны случаи развития гипогидроза, что может вызывать гипертермию. Развитие энцефалопатии с гипераммонемией описано при комбинированном лечении вальпроата с топираматом. Следует отметить, что монотерапия вальпроатом также может сопровождаться развитием энцефалопатии.

Перезодировка топираматом описана в единичных сообщениях. Вследствие низкой способности связывания с белком, наиболее эффективным способом введения препарата является гемодиализ.

Безопасность топирамата для использования в течение беременности в настоящее время не установлена. Степень риска проявления побочных эффектов должна соотноситься с риском для матери и плода, связанным с возникновением судорожных приступов.

Практическое применение топирамата

Топирамат выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 25, 50, 100 и 200 мг и капсул по 15 и 25 мг.

Переносимость препарата значительно выше при использовании низких начальных доз (25 мг) с медленным повышением дозировки (не более 25 мг в неделю). В случае необходимости применения более высокой начальной дозы топирамата его назначают перед сном, а в случае двукратного приема в различной дозировке большую рекомендует принимать вечером. Начальная доза для детей не должна превышать 0,5-1 мг/кг, с еженедельным увеличением в

той же дозировке. В случае наличия у пациента эпилепсии с частыми приступами в условиях стационара допускается более высокая начальная доза препарата (100-200 мг/сут).

По данным большинства исследователей, для впервые выявленной эпилепсии терапевтическая доза топирамата составляет 100 мг/сут. При комбинированной терапии парциальных приступов препарат наиболее эффективен в дозе 200 мг/сут. При комбинированном лечении рефрактерных к ПЭП приступов доза топирамата составляет более 400 мг/сут. Несмотря на несколько сообщений об эффективности высоких доз топирамата, при отсутствии контроля над приступами с использованием 400 мг/сут, целесообразной является замена препарата даже при его хорошей переносимости.

В недавних исследованиях дозозависимой эффективности топирамата выявлено, что средняя оптимальная доза для взрослых составила 125 мг/сут (диапазон – 25-700 мг/сут), детей младше 12 лет – 3,3 мг/кг в сутки (диапазон – 1,3-13,0 мг/кг в сутки). По данным британских исследователей, при использовании топирамата в комбинированном лечении ПЭП терапевтическая доза для взрослых составила 300-350 мг/сут. При этом противосудорожный эффект достигался при сывороточной концентрации препарата 2,5-10,5 мкг/мл. Наиболее частым побочным действием в обоих исследованиях являлась дневная сонливость, больше выраженная при комбинированной терапии ПЭП. Несмотря на отсутствие сообщений о наличии синдрома отмены, желателен постепенное сокращение дозы топирамата в случаях принятия решения о прекращении лечения.

Подготовила Евгения СОЛОВЬЕВА

Клинико–функциональные подходы в диагностике, лечении и оценке результатов рациональной ботулинотерапии в реабилитации двигательных нарушений у больных детским церебральным параличом

Власенко С.В.

Евпаторийский Центральный детский клинический санаторий
Министерства обороны Украины, г. Евпатория

В Украине зарегистрировано 166 213 детей инвалидов, из них у 19,2% патология нервной системы. Больных детским церебральным параличом (ДЦП) – 17847 человек в возрасте от 0 до 18 лет, что представляет значительную социальную проблему [2, 8, 9].

Двигательные нарушения у больных ДЦП играют основную роль в структуре патологии. Проявляясь в виде различных синдромов и их сочетаниях, они характеризуются нарушениями мышечного тонуса, в виде его повышения, снижения или постоянного изменения. При этом патогенез формирования нарушений многообразен, и сложен в диагностике. По современным представлениям нейрофизиологические механизмы двигательных нарушений при ДЦП состоят из нескольких составных частей: задержки редукции безусловных рефлексов; высвобождения патологических тонических шейных и лабиринтных рефлексов; ослабления тормозных влияний на сегментарные структуры ствола и спинного мозга.

Спастические формы ДЦП преобладают и составляют в среднем не менее 80% от всех форм заболевания. Развитие синдрома спастичности является сложным многоуровневым, многозвеньевым и разноректорным процессом, в реализации которого принимают участие многочисленные структуры центральной нервной системы и периферического аппарата. Поэтому и его лечение не

может быть стандартизованным. Реабилитация пациентов заключается в комбинированном и координированном использовании медико-социальных мероприятий, направленных на восстановление физической, психологической и профессиональной активности больных. Лечение может привести к существенному улучшению двигательных функций, поскольку снижение спастичности способно задержать формирование контрактур и повысить эффективность реабилитации в период максимальной пластичности центральной нервной системы. Когда в паретичной конечности сохранен достаточный объем и сила движений, снижение спастичности может привести к значительному улучшению двигательных функций.

В настоящее время внимание исследователей обращено к выработке оптимальных алгоритмов терапевтического воздействия с достиганием максимального положительного функционального эффекта. Немаловажным является экономическая составляющая проводимого лечения. При этом возможности рутинного клиничко-неврологического обследования больных детей

являются ограниченными. Они позволяют сформировать общее представление о двигательном статусе ребенка, оценить динамику его развития на фоне проводимых реабилитационных мероприятий. Инструментальные методы диагностики ограничиваются проведением рентгенографии костно-суставного аппарата, миографией, как наиболее доступных и широко распространенных методов. На основании результатов выполненного комплекса вышеперечисленных методов обследования формируются клинические заключения и принимается решение о проведении того или иного метода лечения ребенка. Однако вышеперечисленные подходы к диагностике двигательных нарушений не позволяют выбрать вид терапии, необходимый больному в данный конкретный момент, с прогнозируемой эффективностью предстоящего лечения. Патологическое ограничение движения в сегменте конечности может быть связано с патологической спастичностью мышцы или с сухожильно-мышечной контрактурой. И если снижение спастичности возможно сугубо консервативными методами, то контрактура предус-

матрирует включение в процесс реабилитации нейроортопедических методик (этапного гипсования, операций).

Результативность двигательной реабилитации оценивается по достижению функционального эффекта в виде формирования движения. Снижение спастичности или устранение контрактуры в сегменте конечности являются лишь фоном, на котором происходит весь реабилитационный процесс.

Начиная с 1980-х годов для снижения повышенного мышечного тонуса стали применять местные инъекции ботулотоксина типа А. Ботулотоксин типа А представляет собой один из восьми серотипов токсинов (протеинов), продуцируемых *Clostridium botulinum* и ингибирующих высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. Накопленный опыт позволяет оценить его как мягко действующее, но очень эффективное средство, по характеру влияния напоминающее хирургическую денервацию. Проведенные многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые испытания эффективности ботулинического токсина в лечении нарушений походки при церебральном параличе в различных клиниках мира доказали клиническую и экономическую эффективность данного метода лечения. Применение ботулинического токсина показано, если имеется мышца с повышенной мышечной активностью, нет контрактуры, отмечаются боль, мышечные спазмы, снижение объема движений и нарушение двигательной функции, связанное со спастичностью этой мышцы. Его благоприятное терапевтическое действие позволяет отложить операцию, пока ребенок не достигнет более старшего возраста, а также уменьшает риск развития осложнений при повторных операциях. Клинический эффект после инъекции ботулинического токсина отмечается спустя несколько дней и сохраняется в течение 2-6 месяцев, после чего обычно требуется повторная инъекция. Длительность действия зависит от дозы введенного препарата и неврологического за-

болевания, при котором проводится лечение. По сравнению со всеми применявшимися до Диспорта мирорелаксирующими средствами последние обладают максимально пролонгированным действием. Однако в литературе последнего времени появились публикации, фиксирующие случаи отсутствия эффекта или незначительно выраженный результат от введения препарата. У 1-5% больных развивается вторичная нечувствительность к препарату за счет формирования антител к молекулам токсина (факторы, predisposing к формированию антител, до конца неизвестны). При этом одними авторами рекомендуется назначать минимальные дозы для достижения терапевтического эффекта, избегать дополнительных инъекций в промежутках между планируемыми для достижения более значимого результата, другие же констатируют факт положительной динамики лишь при достаточно больших дозировках, однако не превышающих 10 ЕД/кг массы тела, а периодичность введения вообще не обсуждается. Некоторые специалисты утверждают, что образование антител и, соответственно, развитие нечувствительности возможно как на введение больших доз препарата (более 250 ЕД), так и на инъекции малыми дозами через короткие промежутки времени – менее чем через две недели. Существующие наблюдения констатируют факт восстановления чувствительности к препарату через 1-2 года. Отмечается, что продолжительность эффекта с увеличением дозы ботулотоксина статистически не существенна. Обнаруживается уменьшение эффекта и с возрастом, т.к. со временем зачастую происходит трансформация патологических установок в контрактуры, на которые ботулинический токсин практически не действует. Все вышеперечисленные неудачи относятся к вторичной резистентности. Кроме того, существует понятие первичной резистентности, которая встречается исключительно редко – в 0,1% случаев, ее вероятной причиной является наличие циркулирующих нейтрализующих антител после перенесенного ботулизма, недавно

сделанной прививки и др. [3, 4, 7, 9, 11, 14, 15]. Таким образом, остается актуальным вопрос эффективного использования ботулотоксина в практике реабилитации больных ДЦП.

Целью данного исследования стала разработка клинико-функциональных подходов в диагностике, лечении и оценке результатов рациональной ботулинотерапии в реабилитации двигательных нарушений у больных детским церебральным параличом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 196 больных ДЦП с формой спастическая диплегия. Средний возраст пациентов составил $8 \pm 3,9$ лет. Всем пациентам проводилось клинико-неврологическое обследование. Степень выраженности пареза – по пятибалльной шкале (5 баллов – нормальная мышечная сила, 4 – больной осуществляет движения против сопротивления врача, легкий парез, 3 – больной способен поднимать конечность, но не против сопротивления, умеренный парез, 2 – движения только в горизонтальной плоскости, глубокий парез, 1 – сохранены минимальные движения пальцев, глубокий парез, 0 – активные движения полностью отсутствуют). Ограничение объема движений в суставах разделялось на пять степеней (первая – 100% объем активных и пассивных движений, вторая – ограничение объема движений от 0 до 25%, третья – ограничение объема движений от 26 до 50%, четвертая – ограничение объема движений от 51 до 75%, пятая – ограничение объема движений на 100%); степень спастичности мышц оценивалась по шкале Эшуорта, степень развития двигательных навыков по шкале GMFCS (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy).

Всем проводилось ультразвуковое исследование икроножной мышцы голени в кабинете ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики санатория. Аппаратное обеспечение: УЗС «SSD-1700» («Aloka», Япония). Для оценки состояния скелетных

мышц использовали линейные датчики с частотой 5-7,5 МГц. Пациент находился в горизонтальном положении, лежа на животе в состоянии расслабления. Датчик располагался параллельно и перпендикулярно мышце, в проксимальном отделе. Исследование проводилось симметрично на обеих конечностях. Угол сканирования – 90°. Положение датчика соотносилось к видимым или пальпируемым постоянным координатам.

Описание сонограммы включало визуальную оценку структуры мышцы (исчерченность, гомогенность), локализацию и тип изменений (воспалительные изменения, оссификаты, генерализованные или локальные, гомогенные, симметричные или нет), наличие фасцикуляций. Проводился дополнительный компьютерный анализ отдельных стандартных сегментов полученных ультразвуковых изображений с целью количественной характеристики сохранности мышечной структуры. Автоматически высчитывались следующие индексы: толщина фасциального футляра (ТФФ), соединительнотканый индекс (СИ), степень сохранности характерной исчерченности (ССХИ). На основании полученных данных формировалось заключение, характеризующее степень перерождения конкретной мышцы.

Все дети были распределены на четыре группы в зависимости от лечения в условиях санатория. Первую группу составили дети (48 человек), проходившие санаторно-курортное лечение. Вторую группу (54 ребенка) – больные, которым на фоне

санаторно-курортного лечения вводился ботулотоксин («Диспорт»). В третьей группе (45 больных) проводился курс этапного гипсования с последующей санаторно-курортной реабилитацией. В четвертой (49 детей) – курс гипсования с введением ботулотоксина и последующей санаторно-курортной реабилитацией.

Результаты и их обсуждение

Анализ исходных показателей в исследуемой группе выявил достаточно однородную клиническую картину заболевания. Так, степень спастичности по группам составляла более трех баллов ($3,88 \pm 0,33$), что характеризовалось как значительное увеличение мышечного тонуса, все пассивные движения в сегментах конечностей были затруднены. Степень пареза мышц находилась в диапазоне от 2 до 3 баллов ($2,55 \pm 0,49$), что в целом характеризовалось как глубокий парез, то есть возможностью ребенка совершать незначительные самостоятельные движения небольшой амплитуды. Полученные клинические данные в целом могут характеризовать состояние мышечной системы как достаточно тяжелое, что нашло свое отражение в формулировке диагноза. Однако выбор того или иного метода лечения на основании только лишь клинического обследования был бы неполноценным, так как невозможно спрогнозировать эффективность применения того или иного вида терапии.

Всем больным, находившимся в санатории, было проведено УЗ-

исследование мышц. Полученные данные позволили распределить всех больных на группы по степени мышечного перерождения. Результаты компьютерного анализа сонограмм представлены в таблице 1.

Согласно данным таблицы у больных ДЦП выявлены различные по степени выраженности структурные изменения в спастичных мышцах. Данные сонограмм в третьей группе больных характеризовались значительными изменениями структуры исследуемых мышц. Мышечная ткань была однородной с равномерным уплотнением и значительным увеличением уровня эхогенности. Отсутствовал характерный рисунок исчерченности, что свидетельствовало о деструктурированности ткани. В первой группе все мышцы имели примерно одинаковую эхоструктуру; на гипоэхогенном фоне выделялись тонкие эхогенные полоски, расположенные в каждой мышце в определенном направлении, но обычно параллельные ее длинной оси и лучше видимые на продольных срезах, что характеризовалось как сохранность типичной поперечной исчерченности. Мышцы у больных второй группы характеризовались сочетанием признаков соединительнотканного перерождения и участков со структурной сохранностью ткани.

Таким образом, УЗ-исследование мышц может достоверно характеризовать явления перерождения ткани. Учитывая значительные экономические и другие, приведенные выше, преимущества данного метода в сравнении с электромиографиче-

Таблица 1. Сравнительный анализ результатов ультразвукового исследования мышц у больных ДЦП ($M \pm m$)

| Больные ДЦП (n=196) | Ультразвуковые индексы | | |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | ТФФ | СИ | ССХИ |
| Третья группа (n=19) | $11,59 \pm 0,12^{\Delta\Delta}$ | $2,78 \pm 0,06^{\Delta\Delta}$ | $495,39 \pm 5,43^{\Delta\Delta}$ |
| Вторая группа (n=114) | $14,17 \pm 0,61$ | $1,97 \pm 0,13$ | $688,63 \pm 10,20$ |
| Первая группа (n=63) | $9,53 \pm 0,28^{***}$ | $3,21 \pm 0,11^{***}$ | $449,83 \pm 25,70^{***}$ |

Примечание: достоверность отличий между показателями первой и второй групп: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; между показателями второй и третьей групп: Δ - $p < 0,05$, $\Delta\Delta$ - $p < 0,01$; между показателями первой и третьей: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Таблица 2. Распределение больных ДЦП в зависимости от реабилитационного потенциала мышцы в соответствии с УЗ-исследованием и степени ограничения движений (абс., %)

| Исследуемые группы больных (n=196) | Выраженность контрактур (степень) | | | |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Незначительные изменения (n=63) | - | 12(19,05) | 49(77,78) | 2(3,17) |
| Умеренно выраженные структурные изменения (n=114) | - | 18(15,79) | 85(74,56) | 11(9,65) |
| Выраженные явления перерождения (n=19) | - | - | 9(47,37) | 11(57,89) |

Таблица 3. Распределение больных ДЦП на клинико-реабилитационные группы в зависимости от степени выраженности патологических изменений в мышцах по совокупным данным различных видов исследований ($M \pm m$)

| Группы больных | Ультразвуковые индексы | | | Степень ограничения движений |
|----------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|------------------------------|
| | ТФФ аддукт трицепс | СИ аддукт трицепс | ССХИ аддукт трицепс | |
| I | $10,76 \pm 0,38$ $10,78 \pm 0,31$ | $3,88 \pm 0,29$ $3,30 \pm 0,20$ | $638,16 \pm 18,06$ $577,78 \pm 13,42$ | 1-2 |
| II | $11,58 \pm 0,27$ $11,77 \pm 0,23$ | $3,17 \pm 0,18$ $2,89 \pm 0,16$ | $613,74 \pm 10,87$ $513,22 \pm 0,23$ | 2-3 |
| III | $13,09 \pm 0,49$ $13,09 \pm 0,49$ | $2,79 \pm 0,25$ $2,79 \pm 0,25$ | $421,19 \pm 17,39$ $421,19 \pm 17,39$ | 4 |

скими, гистологическими способами диагностики, данное исследование может активно использоваться в повседневной медицинской практике с диагностической целью [4, 5, 6, 10, 12, 13]. Так как выработка тактики реабилитационных мероприятий у больных с патологией ЦНС, особенно в части восстановления движений, напрямую зависит от потенциальных возможностей структур, осуществляющих необходимое движение. Использование ультразвукового исследования может значительно упростить диагностический процесс и выработку тактики реабилитационных мероприятий. Распределение больных ДЦП в зависимости от реабилитационного потенциала мышцы в соответствии с данными УЗ исследования и степени ограничения движений представлено в таблице 2.

Согласно данным таблицы у 57,89% больных ДЦП со значительно выраженными явлениями перерождения степень ограничений движений в сегментах конечностей достигает четвертой степени. Данный показатель достоверно превышает соответствующие показатели

в первых двух группах. Таким образом, развитие контрактур более характерно в клинической картине заболевания у больных с грубыми структурными изменениями в мышцах. Однако обращает на себя внимание факт, что и в группах с минимальными явлениями перерождения и умеренной степенью патологических изменений встречаются больные, у которых значительно ограничены движения вследствие сформированной контрактуры. По видимому, данный факт связан с отсутствием в системе реабилитации целенаправленной тактики, направленной на профилактику образования контрактур.

На основании полученных результатов все больные были распределены на клинико-реабилитационные группы (табл. 3).

Первую группу составили больные ДЦП, у которых патологические изменения в мышцах были минимальными. Отсутствие выраженных контрактур в сегментах конечностей, не превышающих 1-2 степени, у ребенка являлось показанием к проведению сугубо консервативных методов лечения. Преимуществен-

ной направленностью реабилитации в данной группе должно стать снижение патологического мышечного тонуса и лечебная гимнастика, направленная на подавление активности нередуцированных рефлексов, выработку нового физиологического двигательного стереотипа.

Вторую клинико-реабилитационную группу составили больные, у которых умеренные явления перерождения мышцы сочетались с сохранностью ее поперечнополосатой исчерченности и ограничением движений, достигающих 2-3 степени, что также являлось показанием к проведению консервативных методов реабилитации – ЭГП нижних конечностей. Формирование ограничений движений, достигающих 4 степени – являлось показанием к хирургическому лечению, направленному на их устранение.

Грубая степень перерождения (третья группа) и отсутствие характерной исчерченности характеризовали низкий реабилитационный потенциал мышцы по восстановлению движений. Тактика терапии заключалась в необходимости обеспечения ребенка ортопедическими

изделиями, позволяющими передвигаться (при высоком уровне интеллектуального развития) или обеспечение полноценного постороннего ухода. Хирургическое лечение в данной группе должно проводиться по социальным показаниям для обеспечения полноценного ухода за ребенком (удлинение мышц группы аддукторов для увеличения объема отведения бедер с целью выполнения гигиенических мероприятий). Наиболее перспективной является первая реабилитационная группа. Однако больные второй и третьей групп также могут давать стойкую позитивную динамику при правильном выборе метода лечения.

За достаточно длительный временной период применения «Диспорта» в санатории тактика и методология использования данного препарата претерпела определенные изменения. Выработаны методические подходы к проведению ботулинотерапии у больных с детским церебральным параличом.

1. У больных ДЦП до 6-7 лет распределение точек введения препарата должно напрямую зависеть от преобладания в клинической картине заболевания того или иного патологического тонического рефлекса (патент №19904), активность которых является определяющей в формировании порочной позы у больного ребенка. При максимальной выраженности шейного симметричного тонического рефлекса доза препарата распределяется с учетом наиболее вовлеченных в патологическую разгибательную синергию мышц: большие грудные мышцы, приводящие мышцы бедер и икроножные. Преобладание лабиринтного тонического рефлекса вызывает развитие сгибательной синергии нижних конечностей, препарат распределяется между приводящими мышцами бедер и сгибателями голени.

2. В группе больных от 7 лет распределение точек введения препарата должно зависеть от преобладания в клинической картине заболевания того или иного патологического синдрома ведущей деформации или, так называемой «концепции ключевой мышцы». Формируется локаль-

ный патологический нейроортопедический синдром ограничений движений в сегментах конечностей, связанный с ведущей спастичностью определенной группы мышц: аддукторный синдром, ректус-синдром, гамстринг-синдром, трицепс-синдром.

3. В возрастной период после 7 лет возможно сочетание лекарственных средств БТ-А с применением этапного гипсования (патент №18308) с целью более эффективного распределения дозы препарата, достижения более пролонгированного положительного результата в устранении патологических установок в сегментах конечностей.

4. Длительное использование ботулотоксина и значительное количество пролеченных пациентов позволило эмпирическим путем сформировать подходы к подбору дозы препарата для каждой конкретной мышцы с целью максимального снижения спастичности на продолжительный период времени. Повышение дозы препарата приводит к более значительному снижению спастичности. Однако данная динамика определяется до определенного количества введенного вещества индивидуального для каждой конкретной мышцы. Мы установили, что для крупных мышц эффективная доза должна начинаться от 100 Ед (по препарату «Диспорт»), для небольших мышц эффективная доза находится в границах от 75 до 100 Ед.

5. Проведено исследование клинической динамики в терапии спастичности у больных детским церебральным параличом в зависимости от периодичности введения препарата. Согласно полученным данным положительные эффекты ботулинотерапии при частоте его применения в шесть и четыре месяца достоверно не отличаются, что позволяет оптимизировать лечение ботулотоксином в сторону снижения ее стоимости и медикаментозной нагрузки на пациента. Реабилитационные эффекты в группах с введением препарата один раз в год и без его введения достоверно не отличаются. Таким образом, ежегодное однократное введение ботулотоксина неэффек-

тивно. Оптимальная периодичность раз в шесть месяцев.

6. Введение препарата должно осуществляться после диагностики сохранности мышечной структуры (после УЗ-диагностики) под УЗ-контролем.

Проведя анализ данных историй болезней в группе больных, которым в условиях различных центров вводился препарат, мы выявили следующие особенности неправильного практического использования лекарства. Возможные причины неэффективности ботулинотерапии были распределены следующим образом (рис. 1).

Катамнестические результаты использования ботулотоксина в двигательной реабилитации больных с детским церебральным параличом доказывают эффективность методики и необходимость ее использования. Фиксируется достоверный рост общего количества больных, которым применяется данный метод лечения. Также отмечается рост больных с повторными инъекциями препарата, что доказывает его клиническую эффективность. Количество больных, которым был введен препарат, несмотря на его достаточно высокую стоимость и отсутствие единой государственной программы, неуклонно росло (рис. 2).

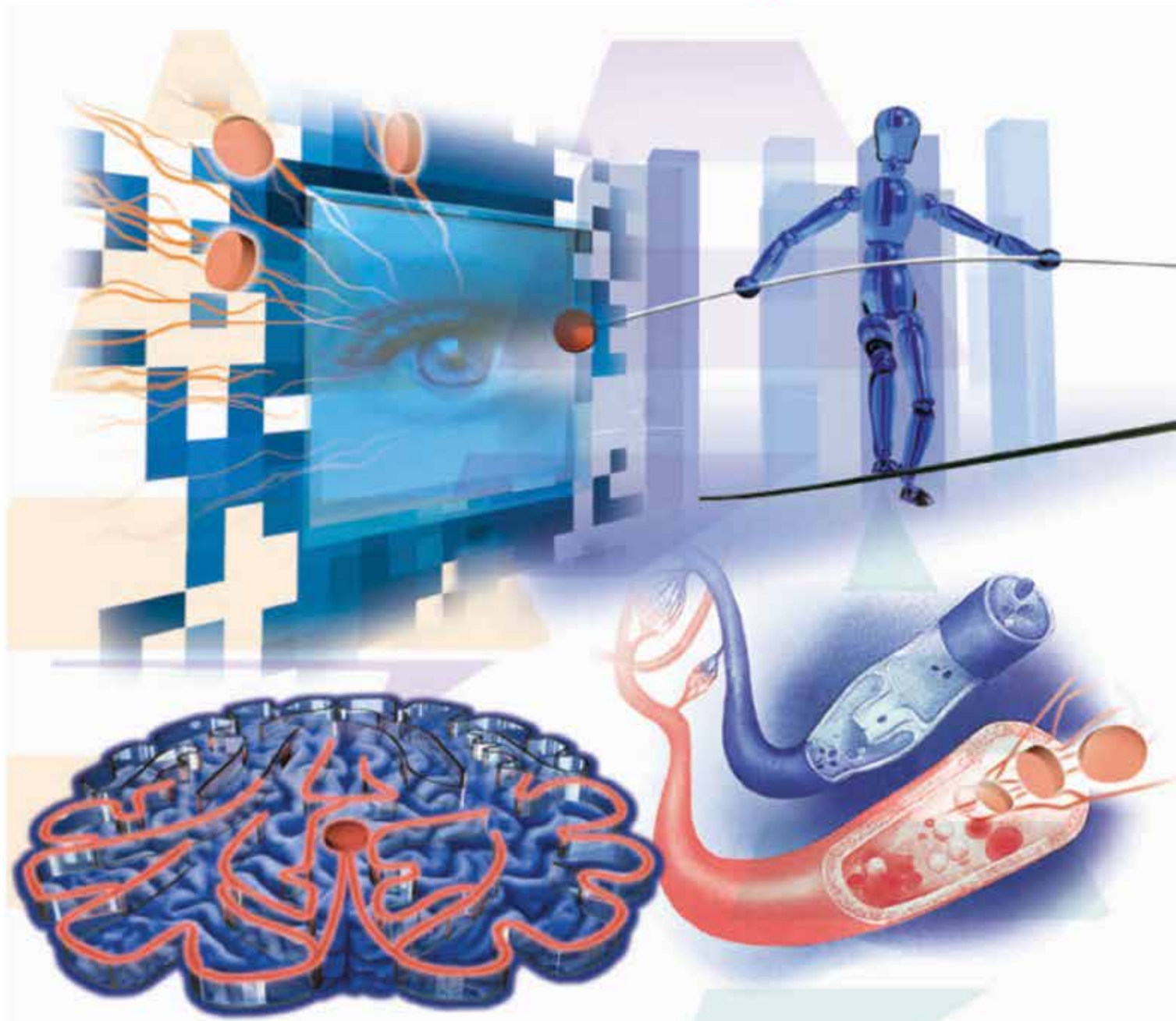
Средний возраст начала хирургического лечения составил 10 лет, тогда как ранее стандартом было начало оперативного лечения в 5-6 лет, а повторные вмешательства проводились не менее чем в 87% случаев, увеличился временной период рецидивирования контрактур.

У детей, регулярно применявших «Диспорт», значительно изменилась выраженность контрактур и их тяжесть. Они были однокомпонентными и представлены в одном из суставов конечности, что позволило уменьшить объемы хирургической агрессии, сократить длительность как операции, так и послеоперационного периода. А в 19,8% случаев удалось избежать проведения операций.

Анализ динамики развития двигательных возможностей детей больных ДЦП в зависимости от проводимого лечения представлен в таблице 4.

Танакан EGb 761

энергия мозга



Церебропротектор



Танакан EGb 761

энергия мозга

Регистрационный номер: РК-ЛС-5-№ 003278 от 10.08.2011

Регистрационный номер: РК-ЛС-5-№003277 от 10.08.2011

Разрешение «№ 3494 от 10.08.2012»

Торговое название

Танакан® EGb761

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 40 мг
Раствор для приема внутрь 40мг/мл

Состав

Одна таблетка и 1 мл раствора содержат:
активное вещество: экстракт Гинкго Билоба стандартизированный EGb 761 – 0,040 г, содержащий 24% гингко гликозидов и 6% гинколидов-билобалидов

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для лечения деменции
Код АТХ N06DX02

Фармакологические свойства

Стандартизированный и титрованный растительный препарат, действие которого обусловлено влиянием на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови и микроциркуляцию, а так же вазомоторные реакции кровеносных сосудов.

Препарат улучшает мозговое кровообращение и снабжение мозга кислородом и глюкозой.

Обладает вазорегулирующим действием на всю сосудистую систему: артерии, вены, капилляры.

Способствует улучшению кровотока, препятствует агрегации эритроцитов (anti – sludge effect).

Оказывает тормозящее влияние на фактор активации тромбоцитов (anti – PAF effect).

Нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие на ткани.

Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран.

Оказывает выраженное противоотечное действие, как на уровне головного мозга, так и на периферии.

Воздействует на высвобождение, обратный захват и катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, допамина, ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами.

Показания к применению

- когнитивный и нейросенсорный дефицит различного генеза (за исключением болезни Альцгеймера и деменции различной этиологии);
- перемежающаяся хромота при хронических облитерирующих артериопатиях нижних конечностей (2 степень по Фонтейну);
- нарушения зрения сосудистого генеза, снижение его остроты;
- нарушения слуха, звон в ушах, головокружение и расстройства координации преимущественно сосудистого генеза;
- болезнь и синдром Рейно

Способ применения и дозы

- таблетки, покрытые оболочкой: внутрь, по 1 таблетке 3 раза в сутки во время еды, запивая ½ стакана воды.
 - раствор для приема внутрь: по 1 дозе (1 мл) раствора для приема внутрь 3 раза в сутки во время еды, предварительно растворив в 1½ стакана воды. Используйте прилагаемую пипетку-дозатор: 1 доза = 1 мл раствора.
- Продолжительность курса лечения составляет от 1 до 3 месяцев.
В педиатрической практике раствор применяется с 6 лет.

Побочные действия

Редко: расстройства пищеварения, кожные аллергические реакции, головные боли

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность и период лактации (в связи с отсутствием клинических данных);
- детский возраст до 6 лет (для раствора)

Особые указания

Первые признаки улучшения состояния проявляются через 1 месяц после начала лечения.

Таблетки, покрытые оболочкой: поскольку препарат содержит лактозу, он противопоказан лицам с врожденной галактоземией, синдромом глюкозной или галактозной мальабсорбции или с лактазной недостаточностью.

Раствор для приема внутрь: спирт, содержащийся в данном препарате, составляет 57 объемных %, т.е. 0,45 г спирта в каждой принимаемой дозе (на 1 дозу)

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку. По 2 или 6 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку. По 30 мл во флаконе из темного стекла с навинчивающейся пластиковой крышкой белого цвета.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Бофур Ипсен Индастри, Франция
Beaufour Ipsen Industrie –
28100 Dreux (France)

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения IPSEN PHARMA SAS, Франция

Имеются противопоказания.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией!



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство АО IPSEN PHARMA (Ипсен Фарма) в РК
050040 г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 45, оф.2. Тел./факс: 8 (727) 2646448. 2646620, 2646715
Адрес электронной почты: aigul.ismagulova@ipsen.kz

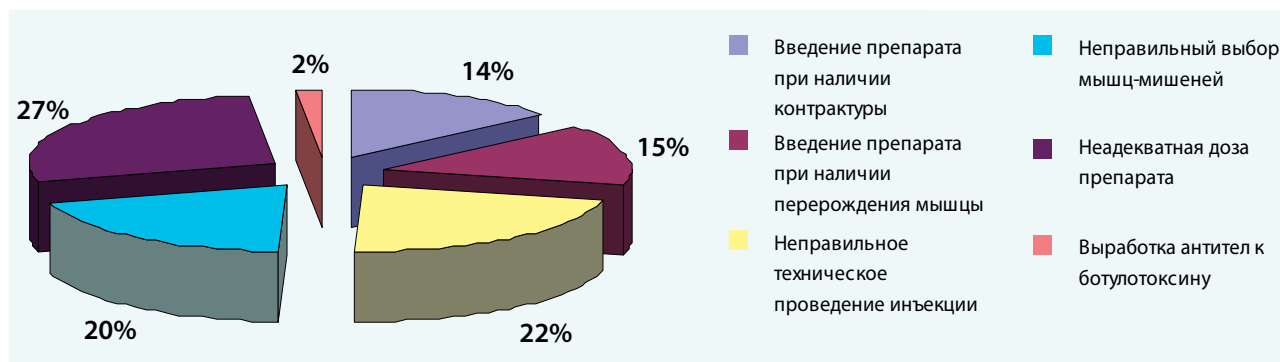


Рисунок 1. Основные причины неэффективности ботулинотерапии

Согласно полученным данным следует отметить, что консервативные виды реабилитации существенного влияния на двигательную активность больных ДЦП не оказывают. Стойкие и выраженные положительные изменения происходят при длительном пребывании ребенка в санатории, дальнейших целенаправленных занятиях по месту жительства. Таким образом, суммируя полученные данные, можно констатировать, что этапное гипсование нижних конечностей у больных со спастическими формами ДЦП является высокоэффективным методом устранения ограничений движений, достигающих второй степени и выше. Данный вид лечения показан больным первой и второй клинко-реабилитационных групп при наличии структурно неизменной мышечной ткани или умеренными изменениями. При этом в современных условиях сокращения сроков санаторно-курортного лечения достигать стойкого положительного клинического эффекта возможно только с применением ботулотоксина, позволяющего добиться более быстрого и стойкого снижения спастичности мышц. Это создает предпосылки для развития мышечной силы антагонистов, увеличения объемов пассивных и активных движений, погашения патологических тонических рефлексов, развития моторных функций. При этом все клинические параметры, кроме спастичности (снижение которой создается на медикаментозном фоне достаточно быстро), меняются постепенно при условии постоянно проводимой лечебной гимнастики. Следует также отметить отсутствие

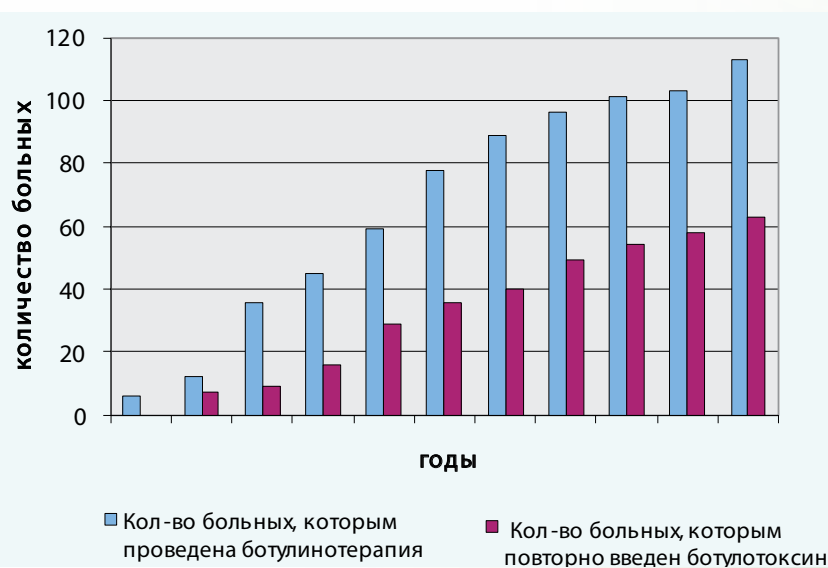


Рисунок 2. Динамика клинического применения препарата «Диспорт» в терапии спастичности у больных ДЦП за десятилетний период (2000-2010 гг.)

каких-либо патологических баллонореакций у всех больных, проходивших курс ЭГП с последующей санаторно-курортной реабилитацией. Данный факт связан, прежде всего, с более физиологичными условиями использования санаторно-курортных, физиотерапевтических методов лечения: длительное время нахождения в санатории, минимальное количество процедур, проходящих ребенком ежедневно.

У больных третьей группы лечение было малоэффективным, без выраженной положительной динамики. Поэтому к реабилитации двигательной системы в данной группе больных необходимы иные подходы. Структурно измененная мышечная ткань не может реагировать адекватно на традиционно используемые методы лечения. Даже восстановление объема движений, достигаемое с помощью методики этапного гипсования, не влечет за

собой изменений в двигательном статусе ребенка. Поэтому, учитывая высокую стоимость такого лечения и низкую его эффективность у больных третьей клинко-реабилитационной группы, необходимости в его применении нет.

Таким образом, проведенный анализ эффективности различных видов специализированного санаторно-курортного лечения у больных со спастическими формами ДЦП показал, что традиционный курс реабилитации, предусматривающий нахождение ребенка в условиях санатория не более 24 дней, показан преимущественно больным первой клинко-реабилитационной группы. При этом с целью нивелирования побочных эффектов от интенсивного воздействия преформированными факторами на организм ребенка и повышения эффективности реабилитации необходимо включение ботулиноте-

Таблица 4. Динамика клинических показателей (степень двигательных возможностей по шкале GMFCS) у больных ДЦП после проведенного лечения ($M \pm m$)

| Виды лечения | Клинико-реабилитационные группы | | |
|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | I | II | III |
| С/К | $4,67 \pm 0,47$ $4,66 \pm 0,47$ | $4,65 \pm 0,48$ $4,64 \pm 0,48$ | $4,71 \pm 0,46$ $4,71 \pm 0,46$ |
| С/К, ботулотоксин | $4,69 \pm 0,46$ $4,62 \pm 0,48$ | $4,64 \pm 0,48$ $4,63 \pm 0,48$ | $4,67 \pm 0,47$ $4,65 \pm 0,48$ |
| С/К, ЭГП | $3,82 \pm 0,39$ $3,27 \pm 0,45$ | $3,79 \pm 0,41$ $3,26 \pm 0,44$ | $4,35 \pm 0,48$ $3,94 \pm 0,24$ |
| С/К, ЭГП, ботулотоксин | $1,86 \pm 0,35$ $1,93 \pm 0,26$ | $1,84 \pm 0,37$ $1,92 \pm 0,27$ | - |

рапии. Курс, пройденный ребенком за такой короткий срок, не приводит к изменению в его двигательной активности. Поэтому целью данного лечения является формирование определенного клинического статуса, позволяющего впоследствии развить необходимые навыки.

Развитие ограничений движений в суставах конечностей, превышающих вторую степень, у пациентов определенных в первую клинико-реабилитационную группу, и у больных второй клинико-реабилитационной группы является показанием для более длительного комплексного лечения с применением методики этапного гипсования нижних конечностей. Введение ботулотоксина в сочетании с ЭГП позволяет повысить эффективность методики в виде снижения дискомфорта от постоянного нахождения в вынужденном положении, сокращения сроков гипсования, более быстрого восстановления и, в конечном итоге – увеличения двигательных возможностей ребенка. Нахождение в санатории более длительный период позволяет достигать стойкого положительного эффекта в приобретении новых двигательных возможностей.

Таким образом, опираясь на мировой опыт и используя собственные данные, можно констатировать факт высокой результативности ботулинотерапии в лечении мышечной спастичности с точки зрения доказательной медицины и фармакоэкономической эффективности.

В результате действия «Диспорта» снижается мышечный тонус, что в свою очередь стимулирует рост мышцы, улучшает ее морфологические и функциональные возможности, поддерживает деятельность антагонистов, что приводит к положительным изменениям в двигательном развитии ребенка.

Схемы и правила введения препарата «Диспорт», разработанные в санатории на основе многолетнего опыта работы, позволяют оптимизировать процесс реабилитации больных со спастическими формами ДЦП.

Выводы

1. У больных ДЦП не было выделено четкой зависимости выраженности клинических признаков заболевания от степени патологических изменений в мышечной ткани.

2. В результате проведенного ультразвукового исследования мышц у больных ДЦП выявлены различные изменения ткани, позволяющие распределить всех больных на группы в зависимости от степени выраженности патологических изменений.

3. Ультразвуковое исследование мышц у больных ДЦП, которым ранее проводили инъекции ботулотоксином с незначительным эффектом или полным его отсутствием, показало наличие дегенеративных изменений мышц различной степени выраженности, вплоть до полного перерождения, что и объясняет отсутствие результата терапии.

4. Проведенный анализ терапевтически резистентных случаев ДЦП при лечении ботулотоксином группы больных, которым были выполнены инъекции в различных клиниках, показывает, что основные неудачи связаны с технически неправильным выполнением процедуры.

5. Полученные данные позволили оптимизировать подходы к реабилитации больных ДЦП. Значительное перерождение мышцы является противопоказанием к проведению лечения методом инъекций препаратом токсина ботулизма типа А. Решение о проведении того или иного вида лечения помимо стандартного обследования должно быть дополнено методиками, характеризующими сохранность мышечной структуры.

6. Оптимальным в долгосрочной терапии спастических форм ДЦП является постоянно проводимая консервативная реабилитация, направленная на формирование физиологического двигательного стереотипа, с ботулинотерапией. В дальнейшем, в соответствии с показаниями ортопеда и невролога проведение курсов ЭГП нижних конечностей.

7. Регулярное применение ботулотоксина позволяет добиться лучших клинических показателей, способствует профилактике развития контрактур в конечностях, двигательному развитию ребенка.

Список литературы
находится в редакции

Характеристика поражения центральной нервной системы при хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии



Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Ахмедова Г.М., Аверьянова Л.А., Хабиров Ф.А.
Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ, г. Казань
ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Казань

Обследовано 40 больных с дизиммунными невропатиями, из которых 15 больных ХВДП с клиническими и параклиническими признаками поражения ЦНС. Выяснено, что поражение ЦНС при ХВДП клинически может проявляться пирамидной и мозжечковой симптоматикой, глазодвигательными нарушениями. Существуют варианты субклинического поражения ЦНС в форме перивентрикулярных очагов на МРТ и изменения ЗВП по демиелинизирующему типу. ХВДП с поражением ЦНС часто ассоциирована с М-гаммапатией, белково-клеточной диссоциацией в ликворе, наличием в части случаев специфических иммуноглобулинов против ганглиозидов GM2, GM4, сульфатидов, реже с олигоклональными иммуноглобулинами класса G в ликворе, что демонстрирует патогенетический полиморфизм заболевания.

Актуальность

Дизиммунные невропатии (ДН) – группа приобретённых невропатий, представляющая актуальную социально-экономическую проблему неврологии, среди которых наибольшее значение отводится хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии (ХВДП). ХВДП отличается не только неуклонно увеличивающейся распространенностью, достигающей 10 больных на 100 000 населения, но и склонностью к продолжительному течению, тяжелыми инвалидизирующими последствиями, а также недостаточным регрессом в ответ на существующее лечение [1].

С точки зрения этиологии и патогенеза ХВДП весьма ге-

терогенна. Наряду с первичной формой (ХВДП типа 1), описано множество случаев заболевания, развивающихся на фоне различной системной патологии (ХВДП типа 2): хронических инфекций, неопластических процессов, коллагенозов и особенно часто, парапротеинемии неопределённого значения. Известно, что в развитии ДН участвуют как клеточные, так и гуморальные иммунные механизмы, причём их вклад в патогенез варьирует в различных подгруппах пациентов. Некоторые ДН ассоциированы с наличием иммуноглобулинов класса М и/или G (Ig M, Ig G) против гликопротеинов и ганглиозидов (GM, GD, GT, GQ и т.д.), экспрессируемых на поверхности мембраны шванновских клеток

или в области перехватов Ранвье. При этом спектр поражаемых антигенов отражает особенности клинической картины и течения заболевания, в частности связывание Ig с ганглиозидами GM1 и GD1a клинически проявляется острой моторной аксональной полиневропатией, тогда как связывание с ганглиозидами GD1b, GD2 – хронической атактической полиневропатией [2]. Тем не менее, до настоящего времени триггерный аутоантиген ХВДП не идентифицирован, что затрудняет проведение своевременной лабораторной диагностики заболевания.

Сложный и во многом неопределённый патогенез ХВДП обуславливает ее клиническое разнообразие. В типичных слу-

чаях заболевание характеризуется хронической прогрессирующей или рецидивирующей слабостью, нарушением чувствительности и снижением или отсутствием сухожильных проприорефлексов во всех четырёх конечностях и, в части случаев поражением черепных нервов. Но в 15-20% случаев клинические проявления ХВДП отличаются от вышеуказанных: существуют асимметричные, исключительно двигательные или сенсорные и стёртые формы заболевания. Вариациям подвержено и течение заболевания, которое может быть хроническим монофазным, хроническим прогрессирующим и рецидивирующим. Существуют и формы с острым началом, клинически напоминающие синдром Гийена-Барре. Неудивительно, что, несмотря на то что разработаны унифицированные клинко-лабораторные диагностические критерии, диагностика ХВДП нередко представляет трудности [3]. Из всех атипичных вариантов ДН наиболее спорной и малоизученной остаётся форма ХВДП с поражением миелина центральной нервной системы (ЦНС), при которой полиневропатия сочетается с клиническими и/или МРТ-признаками поражения белого вещества головного и спинного мозга, напоминающими таковые при рассеянном склерозе (РС) [4]. Очевидно, что постановка правильного диагноза в этом случае может представлять особые затруднения, что неблагоприятно сказывается на прогнозе заболевания, поскольку раннее начало специфической терапии имеет критическое значение для прогноза. С учётом вышеизложенного представляется актуальным проведение исследования, направленного на уточнение клинических и параклинических особенностей вариантной формы ХВДП с поражением миелина ЦНС в сопоставлении с другими формами ДН.

Материалы и методы

В условиях нейрофизиологической и иммунологической лаборатории Республиканского клинко-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ, www.rkbvl.ru) обследовано 40 больных с ХВДП, которые в зависимости от наличия или отсутствия клинических и параклинических признаков поражения ЦНС были распределены на две группы: I группу (n=15) составили больные ХВДП с признаками поражения миелина ЦНС; II группу (n=25) – пациенты без признаков поражения ЦНС. Диагноз ХВДП выставлялся в соответствии с критериями EFNS (пересмотр 2010 г.) с обязательным проведением стимуляционной электромиографии (Нейро-МВП, Нейрософт, Россия) для оценки проводимости по нервам верхних и нижних конечностей. В обеих группах комплекс обследований больных также включал зрительные вызванные потенциалы (ЗВП; Нейрон-спектр-4ВП, Нейрософт, Россия), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга с силой магнитного поля 1,5 Тесла, рутинные анализы крови и скрининг на наиболее часто ассоциированные с ДП системные заболевания (гепатит В и С, ВИЧ-инфекция, вирус герпеса человека I-IV типов). У 20 больных (в I группе n=12; во II группе n=8) одновременно изучена сыворотка крови и ликвор на наличие моно- или олигоклональных Ig M/G методом гель-электрофореза с изоэлектрофокусированием (ИЭФ; Hydrasis 2 scan, Sebia, Франция), методом иммунодотинга (Anti-Gangliosid Dot, Medipan, Германия) и твердофазным иммуноферментным анализом (GanglioCombi, Bühlmann, Германия) – на наличие Ig M/G против ганглиозидов GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b,

GQ1b и сульфатидов. Для осуществления данных лабораторных анализов предварительно был накоплен банк биообразцов сыворотки крови и ликвора, хранившиеся при температуре –40 °С не дольше 6 месяцев. Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (МК-4316.2012.7).

Результаты и обсуждение

Основные демографические и анамнестические данные больных в группах представлены в **табл. 1**, клинические, нейрофизиологические и МРТ данные больных I группы – в **табл. 2**. В I группе прослеживалась тенденция к более молодому возрасту больных с поражением ЦНС. Средняя продолжительность заболевания была сопоставима в обеих группах. В I группе чаще наблюдали рецидивирующий тип течения ХВДП. В I группе у 1 больного заболевание сочеталось с множественной миеломой. Во II группе зафиксированы 2 случая хронического вирусного гепатита С и 2 случая язвенного колита.

В I группе доминировали атипичные варианты ХВДП: атактический, мультифокальный и сенсорный варианты. Клинические проявления поражения ЦНС наблюдали у 11 больных и были представлены пирамидным синдромом (повышение сухожильных проприорефлексов, патологические кистевые и стопные рефлексы, отсутствие кожных поверхностных рефлексов), симптомами неполной грудной поперечной миелопатии (центральный парализ с проводниковыми нарушениями чувствительности, нарушениями функций тазовых органов), односторонней/двусторонней мозжечковой атаксией с интенционным тремором в конечностях, а также стволовыми нарушениями

глазодвижений (нистагм, нарушение ассоциированных движений глазных яблок). В 4 случаях (синдром поперечной миелопатии, мозжечковая симптоматика и стволовые нарушения глазодвижений) поражение ЦНС на 2-6 месяцев предшествовало развитию собственно ХВДП, в остальных 7 случаях признаки вовлечения ЦНС развились одновременно или после появления симптомов со стороны периферических нервов. При этом во всех случаях признаки поражения периферических нервов клинически доминировали над симптомами поражения ЦНС.

По данным МРТ у 13 больных I группы обнаружены очаги демиелинизирующего характера: перивентрикулярные в 7 случаях (рис. 1А), в области мозолистого тела – в 5 случаях, в области мозжечка – в 1 случае, в спинном мозге – в 3 случаях. В 6 случаях очаги были единичными (до 3), у остальных их количество составляло от 4 до 9. У 2 больных с наличием интенционного тремора и нистагма очаговые изменения со стороны ЦНС по данным МРТ не выявлено. Паттерн изменения ЗВП по демиелинизирующему типу в I группе отмечен в 5 случаях (рис. 1В). В 4 случаях поражение ЦНС было выявлено только по данным МРТ (перивентрикулярные очаги) и ЗВП (демиелинизирующее поражение зрительных путей).

Результаты исследования сыворотки крови и ликвора и их ассоциация с вариантами поражения ЦНС представлены в **табл. 3** и **табл. 4** соответственно. По данным клинического анализа ликвора в I группе (n=3) и во II группе (n=6) выявлена белково-клеточная диссоциация. По результатам гель-электрофореза с ИЭФ в I группе (n=2) и во II группе (n=5) в сыворотке крови выявлены моноклональные Ig M (n=3) и Ig G (n=4) (рис. 1 А, Б). В 1 случае ХВДП с поражением

ЦНС моноклональные Ig были обусловлены множественной миеломой (рис. 1А), остальные случаи интерпретированы как парапротеинемия неопределенного значения. У 2 больных I группы в ликворе обнаружены олигоклональные фракции IgG, отсутствующие в сыворотке крови, что свидетельствует об их интратекальном синтезе как при РС (рис. 1В). По результатам иммунодотинта в I группе в сыворотке крови выявлены Ig G против GM4 (n=1), к GM2 (n=2), одновременно к GM2 и сульфатиду (n=1). У 1 больного I группы в ликворе выявлены Ig G против сульфатидов в сочетании с олигоклональными фракциями Ig G. Во II группе в сыворотке крови обнаружены Ig G против GM1 (n=1), Ig M против GT1b (n=1).

Таким образом, поражение миелы ЦНС при ХВДП при тщательном неврологическом обследовании достаточно частое явление и представлено вариabельными синдромами миелопатии, стволовыми и мозжечковыми нарушениями, пирамидной симптоматикой, которые могут возникать как до признаков поражения ЦНС, так и одновременно с ними. Нередко поражение ЦНС протекает субклинически в форме бессимптомных очагов демиелинизации на МРТ или изменения ЗВП по демиелинизирующему типу, что согласуется с данными литературных источников [5, 6]. ХВДП с поражением ЦНС достаточно часто ассоциированы с моноклональной гаммапатией в сыворотке крови, белково-клеточной диссоциацией в ликворе, реже с олигоклональными Ig G в ликворе, что свидетельствует о гетерогенности патогенеза поражения миелы ЦНС. Особенно интересным фактом служит ранее практически не описанная в литературе ассоциация ХВДП с поражением ЦНС с наличием в сыворотке крови

или в ликворе Ig против ганглиозидов GM2, GM4 и сульфатидов. Данные аутоантигены по всей видимости представлены на поверхности клеточной мембраны как шванновские клетки, так и олигодендроциты, чем потенциально и обуславливается перекрёстное действие Ig при дизиммунном процессе, вызывающее одновременное поражение периферических нервов и белого вещества ЦНС. В то же время в половине случаев (в 6 из 12) ХВДП с поражением ЦНС каких-либо специфических сывороточных/ликворных Ig к исследуемому спектру ганглиозидов и сульфатидов выявить не удалось, что требует проведения дальнейшего исследования по поиску триггерных аутоантигенов.

В практическом плане вариантную форму ХВДП с поражением ЦНС следует учитывать при дифференциальной диагностике РС и другими острыми ДН с поражением ЦНС, такой как перекрестный синдром Миллера Фишера (СМФ)/стволовой энцефалит Биккерстафа (СЭБ). В первом случае в отличие от РС при ХВДП с поражением ЦНС в клинической картине в дебюте и в последующем доминируют синдром полиневропатии, а в ликворе олигоклональные фракции Ig G обнаруживают значительно реже, чем при РС. Во втором случае перекрестный синдром СМФ/СЭБ помимо особенностей неврологической картины отличаются острым началом с достаточно быстрым регрессом симптоматики (в большинстве случаев монофазное течение) и наличием Ig против ганглиозидов GQ1b, тогда как при ХВДП с поражением ЦНС (клинически способные имитировать хронический вариант СМФ) прослеживается тенденция к наличию Ig M/G против ганглиозидов GM2, GM4, а обнаружение Ig против GQ1b не характерно.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Демографические и анамнестические данные больных в группах (абс. – абсолютное количество пациентов)

| Показатели | Группа I (n=15) | Группа II (n=25) |
|---|-----------------|------------------|
| Средний возраст, лет [M(SD)] | 40,4 (5,2) | 51 (7,2) |
| Соотношение мужчины/женщины (абс.) | 9/6 | 17/8 |
| Средняя продолжительность заболевания, мес [M(SD)] | 17,3 (4,8) | 18,1 (6,2) |
| Тип течения: рецидивирующий/хронический прогрессирующий или монофазный (абс.) | 8/7 | 9/16 |
| Сочетание с системной патологией (абс.) | 1 | 4 |

Таблица 2. Клиническая характеристика, результаты нейрофизиологического исследования и МРТ у больных с формой ХВДП с поражением миелина ЦНС (n=15)

| Показатели | Количество пациентов |
|---|----------------------|
| Клинические проявления поражения ЦНС | 11 |
| Пирамидный синдром | 5 |
| Мозжечковый синдром | 4 |
| Синдром миелопатии | 3 |
| Глазодвигательные нарушения | 5 |
| Хронологическая последовательность возникновения симптомов поражения ЦНС | |
| До появления признаков поражения периферической нервной системы | 4 |
| Одновременно или после появления признаков поражения периферической нервной системы | 7 |
| Очаги демиелинизирующего характера на МРТ головного мозга | 10 |
| Очаги демиелинизирующего характера на МРТ спинного мозга | 3 |
| Признаки демиелинизирующего поражения зрительных путей по данным ЗВП | 5 |

Таблица 3. Результаты исследования сыворотки крови и ликвора методами гель-электрофореза с изоэлектрофокусированием, иммунодотингом и твердофазным иммуноферментным анализом

| Показатели | Группа I | Группа II |
|--|----------|-----------|
| Белково-клеточная диссоциация (повышение концентрации белка при нормальном количестве клеточных элементов) | 5 | 6 |
| Гель-электрофорез с изоэлектрофокусированием (абс.) | 12 | 8 |
| Моноклональные фракции Ig M/G в сыворотке крови (абс.) | 2 | 5 |
| Олигоклональные фракции Ig M/G в сыворотке крови (абс.) | 0 | 0 |
| Моноклональные фракции Ig M/G в ликворе (абс.) | 0 | 0 |
| Олигоклональные фракции Ig M/G в ликворе (абс.) | 2 | 0 |
| Иммунодотинг и твердофазный иммуноферментный анализ (абс.) | 12 | 8 |
| Сывороточные Ig G против GM4 (абс.) | 1 | 0 |
| Сывороточные Ig G против GM2 (абс.) | 2 | 0 |
| Сывороточные Ig M против GM2 и сульфатидов (абс.) | 1 | 0 |
| Сывороточные Ig G против GM1 (абс.) | 0 | 1 |
| Сывороточные Ig M против GT1b (абс.) | 0 | 1 |
| Ликворные Ig G против сульфатидов (абс.) | 1 | 0 |

Таблица 4. Ассоциации между выявленными специфическими Ig и вариантами поражения миелина ЦНС при ХВДП

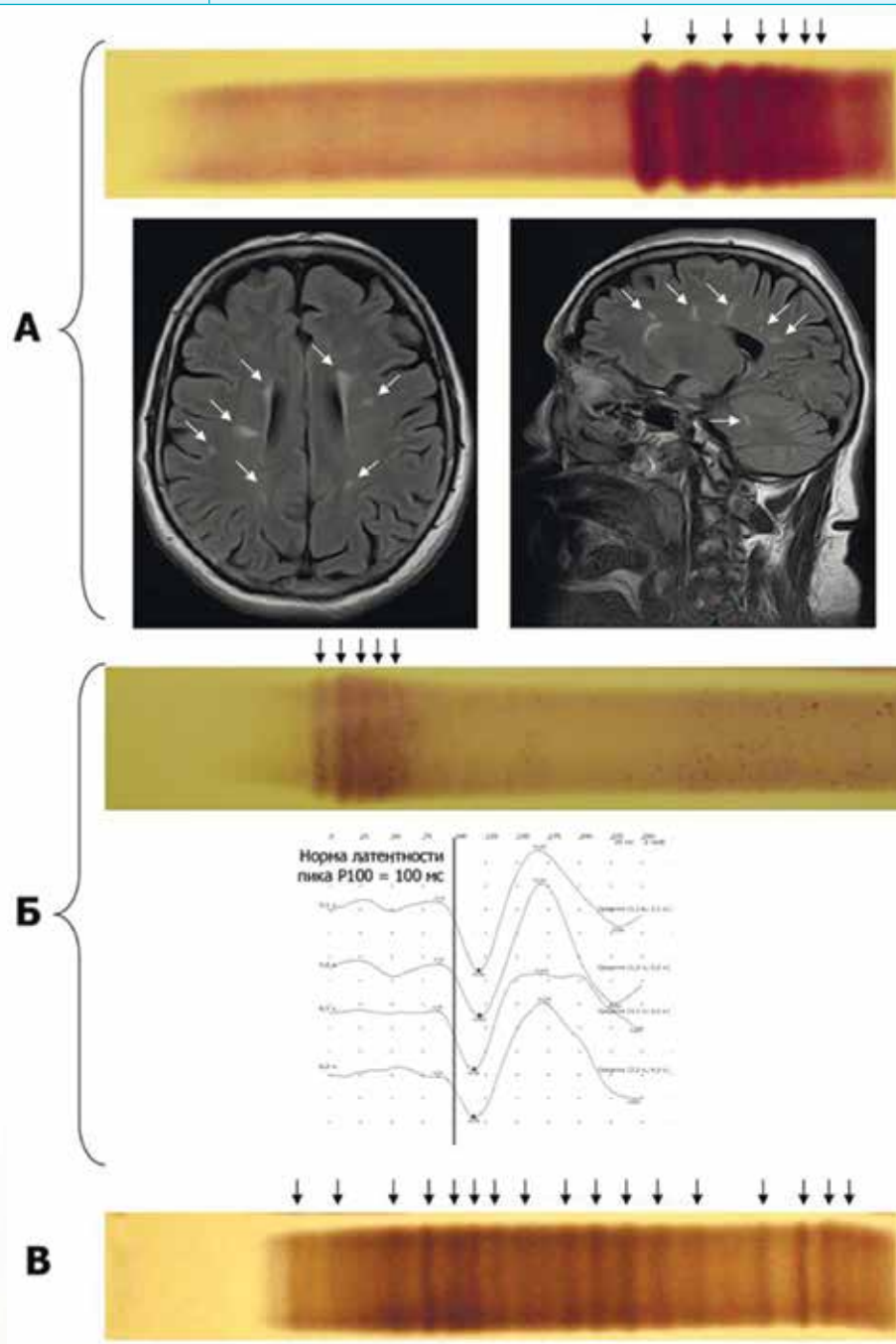
| Выявленные специфические Ig | Варианты поражения ЦНС при ХВДП |
|--|--|
| Сывороточные Ig G против GM4 | Мозжечковая атаксия с интенционным тремором в конечностях и нистагмом |
| Сывороточные Ig G против GM2 | Двусторонний пирамидный синдром, перивентрикулярные очаги на МРТ |
| Сывороточные Ig M против GM2 и сульфатидов + моноклональные Ig G в сыворотке крови | Субклинически измененные ЗВП по демиелинизирующему типу (вследствие негрубой двусторонней зрительной невропатии) |
| Ликворные Ig G против сульфатидов + олигоклональные Ig G в ликворе | Неполная поперечная миелопатия (нижний парапарез, двусторонний симптом Бабинского, нарушение функций тазовых органов по центральному типу) |

Рисунок 1. Образцы результатов гель-электрофореза с изоэлектрофокусированием и иммуноблотингом Ig G и их взаимосвязь с вариантами поражения ЦНС

А – Моноклональные Ig G в сыворотке крови при миеломной болезни с клиническими проявлениями поражения как центральной, так и периферической нервной системы. У той же больной по данным МРТ выявлены очаги поражения (указаны белыми стрелками) белого вещества головного мозга, локализованные преимущественно перивентрикулярно и в мозжечке

Б – Моноклональные Ig G в сыворотке крови у больного ХВДП с субклиническим поражением путей зрительного анализатора по демиелинизирующему типу (по данным ЗВП отмечено увеличение латентности пиков P100 [указаны треугольными маркерами] до 120 мс при норме в 100 мс)

В – Олигоклональные Ig G в ликворе, отсутствующие в сыворотке крови, что свидетельствует об их интратекальном синтезе. Клиническая миелополурадикулоневропатия



Список литературы находится в редакции

Влияние Тиоктацида на клинические проявления и течение дисциркуляторной энцефалопатии



Чуканова Е.И.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Одним из эффективных методов лечения пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения может быть назначение нейропротекторов, которые предотвращают развитие тяжелых и необратимых повреждений нейронов [2, 4, 5, 8]. Одним из препаратов, обладающих антиоксидантной и нейропротективной активностью, является Тиоктацид БВ [3, 6, 7].

В настоящем исследовании была предпринята попытка изучить эффективность данного препарата при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в аспекте его влияния на выраженность неврологических проявлений, развитие обострений в течение данного заболевания, с проведением фармакоэкономического анализа, что в литературе в достаточной степени не представлено.

Целью исследования явился фармакоэкономический анализ эффективности лечения Тиоктацидом БВ больных с разными стадиями хронической церебральной сосудистой недостаточности. В задачи работы входило: изучение клинической эффективности Тиоктацида БВ у больных в сравнении с контрольной группой и выявление особенностей прогрессирования ДЭ и ее исходов у больных основной и контрольной групп. Особенностью работы было проведение сравнительной оценки экономической эффективно-

сти применения Тиоктацида по сравнению с группой контроля.

Материал и методы

Наблюдали 128 пациентов с ДЭ, которые составили основную группу. Этиологическими факторами заболевания были: артериальная гипертензия (АГ) – у 52 (40,6%) пациентов, атеросклероз – у 36 (28,1%), сочетание атеросклероза и АГ – у 40 (31,3%). В 13,7% случаев были диагностированы нарушения ритма сердца, сочетавшиеся с тем или иным основным этиологическим фактором.

Распределение пациентов по стадиям ДЭ было следующим: ДЭ I – 43, ДЭ II – 51, ДЭ III – 34. Больные основной и контрольной групп лечились амбулаторно. Пациенты исследуемых групп наблюдались в течение года. Они были осмотрены до начала лечения, затем в конце 1-го, 3-го, 6-го, 7-го и 12-го месяцев. Исследование проводилось открыто. При наборе пациентов использовали метод рандомизации. Пациенты

как основной, так и контрольной групп получали базовую терапию, которая была максимально унифицирована и включала прием ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут.), дипиридамола (150 мг/сут.), глицина (900 мг/сут.) и эналаприла. Последний назначался в индивидуальной дозе в зависимости от стадии АГ и исходного артериального давления. Коррекция последнего достигала уровня 120/70–140/80 мм рт.ст. в зависимости от длительности течения АГ, степени выраженности перфузионных нарушений головного мозга и исходного уровня артериального давления – в начале исследования. При недостаточном эффекте эналаприла в плане снижения артериального давления его комбинировали с индапамидом (2,5 мг/сут.). Изменения стоимости стандарта лечения учитывали в каждом конкретном случае. Тиоктацид БВ назначался перорально в суточной дозе 600 мг 2 раза/сут. в течение 7 дней с переходом на 600 мг 1 раз/сут. в течение 23

дней за 30 мин. до еды. В течение года больные получали два курса лечения Тиоктацидом БВ – на 1-й и 6-й месяцы. В группу контроля вошли 118 пациентов с ДЭ, получавшие базовую терапию. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии и тяжести течения болезни.

При изучении неврологического статуса применялись следующие шкалы: MFI-20, MCA: FMA (Motor Clab Assessment: Functional Movement Activities), шкала Тиннетти, шкала тревоги Спилбергера, шкала Гамильтона (HAM-D), скрининг-оценка психического состояния по шкале MMSE, опросник «Восстановление локуса контроля», модифицированная шкала Рэнкин для оценки функциональных последствий инсульта. Ввиду разномасштабности и разнонаправленности использованных шкал для удобства изложения и восприятия материала мы сочли удобным описывать динамику балльной оценки упо-

мянутых шкал в относительных процентах, говоря о проценте улучшения/ухудшения соответствующего показателя по отношению к его исходному значению.

Помимо перечисленных подходов, при обследовании больных использовали традиционные лабораторные и инструментальные методы, в том числе и нейровизуализационные (КТ, МРТ).

Результаты

В таблице 1 представлена балльная оценка по исследуемым шкалам у пациентов основной и контрольной групп к концу наблюдения (12-й месяц). У пациентов с ДЭ I стадии при лечении Тиоктацидом БВ препарат оказывал статистически достоверное влияние на регресс астенического синдрома (ДИ 90%), вестибулярной атаксии (ДИ 90%) и аксиальных рефлексов (ДИ 95%). У больных с ДЭ II, получавших Тиоктацид, отмечено увеличение эффективности его влияния на показатели шкалы «движение», атаксии (ДИ

90%) и псевдобульбарного синдрома. Статистически достоверно улучшалась балльная оценка по шкалам тревоги, депрессии и скрининговой оценки когнитивных функций (MMSE) (ДИ 90%). У больных с ДЭ III соответствующее влияние сохранялось в отношении всех шкал. Препарат также положительно влиял на показатели шкалы «движение», атаксии (лобной и мозжечковой) и псевдобульбарного синдрома, которое сохранялось до 12-го месяца наблюдения. При лечении больных с ДЭ III помимо этих воздействий Тиоктацид БВ статистически достоверно положительно влиял на динамику балльной оценки амиостатического синдрома (ДИ 95%).

В процессе исследования у больных основной и контрольной групп оценивали риск прогрессирования ДЭ, возникновения ТИА и инсультов. Учитывалось число больных со стабильным и прогрессирующим течением ДЭ. В отношении рисков развития обострений в течении ДЭ – ТИА

Таблица 1. Выраженность клинических проявлений ДЭ I, ДЭ II и ДЭ III к концу первого года лечения Тиоктацидом БВ

| Синдромы | | ДЭ I | | ДЭ II | | ДЭ III | |
|-------------------------------|----------------------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|
| | | контроль | Тиоктацид БВ | контроль | Тиоктацид БВ | контроль | Тиоктацид БВ |
| Астенический | | 44,2 | 92,5* | 36,8 | 76,9* | 37,2 | 64,6* |
| Нарушения движений | | – | – | 10,7 | 21,4* | 6,6 | 12,9* |
| Атаксия | вестибулярная | 27,4 | 68,9* | 19,8 | 41,9* | – | – |
| | мозжечковая | – | – | 9,2 | 20,1* | 8,0 | 17,5* |
| | лобная | – | – | 11,3 | 22,2* | 7,4 | 16,4** |
| Псевдобульбарные расстройства | аксиальные | 15,5 | 50,9** | 6,9 | 36,0** | 4,2 | 16,1** |
| | насильственный смех и плач | – | – | 9,8 | 28,1* | 6,5 | 15,9* |
| | амиостатические нарушения | – | – | 12,4 | 38,5** | 8,5 | 27,7** |
| Психические расстройства | тревога | 50,2 | 75,9 | 22,2 | 43,9* | 12,1 | 30,4* |
| | депрессия | 49,1 | 65,2 | 19,1 | 32,0* | 10,8 | 26,9** |
| | мотивация | 49,2 | 75,1 | 23,4 | 41,5* | 9,4 | 23,6** |
| | MMSE | 53,4 | 80,5 | 26,5 | 46,3* | 10,8 | 25,6** |

* – ДИ 90%; ** – ДИ 95%

Таблица 2. Влияние Тиоктацида БВ на течение и исходы ДЭ к концу 12-месячного наблюдения

| Группы наблюдения | Вид течения ДЭ | | ТИА | Инсульт |
|-------------------|----------------|-----------------|-----------|-----------|
| | стабильное | прогрессирующее | | |
| ДЭ I (n=43) | 38 (88,4%) | 5 (11,6%) | 1 (2,3%) | – |
| Контроль (n=21) | 9 (42,9%) | 12 (57,1%) | 3 (14,3%) | – |
| ДЭ II (n=51) | 42 (82,4%) | 9 (17,6%) | – | 1 (2,0%) |
| Контроль (n=39) | 16 (41,0%) | 23 (59,0%) | 3 (7,7%) | 5 (12,8%) |
| ДЭ III (n=34) | 22 (64,7%) | 12 (35,3%) | 1 (2,9%) | 1 (2,9%) |
| Контроль (n=58) | 21 (36,2%) | 37 (63,8%) | 8 (13,7%) | 9 (15,5%) |

и инсультов лечение Тиоктацидом БВ оказалось весьма эффективно (табл. 2).

При лечении Тиоктацидом БВ отмечено его статистически значимое влияние на прогрессирование заболевания при всех стадиях ДЭ. При этом Тиоктацид БВ оказывал достоверное влияние и на риск развития инсульта и ТИА.

Тиоктацид зарекомендовал себя как безопасный препарат при лечении больных с ДЭ. В исследуемой группе (128 человек) у больных, получавших Тиоктацид БВ, побочные эффекты зафиксированы у 9 пациентов (7,03%), которые были представлены в виде желудочно-кишечных расстройств (тошнота, горечь и сухость во рту), при этом у 3 пациентов отмечались тяжесть и боль в правом подреберье.

Данные эффекты возникали при приеме препарата в дозе 1200 мг/сут. По степени выраженности побочные эффекты были незначительны. У 6 больных возникшие побочные эффекты не потребовали отмены препарата, а при переходе на прием 600 мг/сут. регрессировали. Один больной прекратил прием препарата и выбыл из исследования в конце проведения второго курса лечения. Все 128 человек, вошедшие в исследуемую группу, оценили результаты лечения как «положительные»: 27 больных как

«отличные», 18 как «хорошие» и 4 пациента как «удовлетворительные».

Фармакоэкономический анализ

В проведенных фармакоэкономических расчетах учитывались прямые медицинские и немедицинские затраты: на амбулаторное и стационарное лечение – консультации специалистов, обследование, стоимость койко-дня, стоимость проводимого лечения, – а также прямые немедицинские затраты.

Межбольничные различия в тарифах лечения не учитывались. При подборе ценовых параметров использованы следующие источники: информационный бюллетень «Медицина (медицинские препараты, оборудования, услуги)» агентства «Мобиле», «Фармацевтический бюллетень», «Тарифы на медицинские услуги, предоставляемые взрослому населению в соответствии с Московской городской программой обязательного медицинского страхования» [1]. Стоимость медикаментозного и немедикаментозного лечения взята единым временным срезом на декабрь 2009 г. и переведена в американские доллары по курсу \$ – 1 у.е. = 29,0 руб.

Рассчитана стоимость каждой единицы лекарственного средства (таблетка, капсула, флакон, ампула и т.д.) для опре-

деления расходов препаратов в условиях стационара и при проведении амбулаторного лечения. Затем стоимость каждой лекарственной единицы умножалась на количество используемых лекарственных единиц, далее стоимость всех лекарственных средств складывалась и делилась на количество больных.

Определение стоимости лечения у пациентов с разными стадиями ДЭ, входящих в контрольную группу (без учета лечения расходов на лечение сопутствующей соматической патологии): на 1 больного (законченный случай) считали затраты на проведение базовой терапии, на лечение возникших при назначении базовой терапии побочных эффектов, на лечение ТИА, церебрально-сосудистых кризов и инсультов за все время наблюдения, а также прямые немедицинские затраты.

Так, для пациентов с ДЭ I стадии общая стоимость консультаций на одного больного в год составила 13,6\$. Общая стоимость обследований на одного больного за год составила – 41,1\$.

Определение стоимости базовой терапии у больных контрольной группы с разными стадиями ДЭ показало, что средние затраты на проведение базовой терапии составили: $20145,75/118 = 170,7\$$.

В основном курс лечения препаратами, входящими в базовую терапию, на всем протя-

Таблица 3. Прямые медицинские и немедицинские затраты на лечение больных с ДЭ контрольной группы (в \$)

| Стоимостные слагаемые | ДЭ I | ДЭ II | ДЭ III |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Консультации специалистов | 13,6 | 13,6 | 13,6 |
| Стоимость обследований | 41,1 | 41,1 | 41,1 |
| Стоимость базовой терапии | 170,7 | 170,7 | 170,7 |
| Стоимость ТИА и инсультов, включая немедицинские затраты | 68,2 | 39,0±116,2 | 63,3±134,1 |
| Итого | 293,6 | 380,6 | 422,8 |

Таблица 4. Подсчет увеличения стоимости ДЭ разных стадий больных контрольной группы за счет прогрессирования заболевания

| Год | Стадии ДЭ | Стоимость прямых медицинских и немедицинских затрат на лечение больных с ДЭ | Риск прогрессирования ДЭ | Стоимость прогрессирования ДЭ |
|--------------|-----------|---|--------------------------|-------------------------------|
| 1 год | ДЭ I | 293,6 | 0,57 | 167,3 |
| | ДЭ II | 380,6 | 0,59 | 224,5 |
| | ДЭ III | 422,8 | 0,64 | 270,6 |

жении наблюдения переносился больными хорошо. Побочные реакции во время курса лечения препаратами, входящими в базовую терапию, возникли у 2 пациентов (1,7%). Побочные эффекты включали в себя возникновение кашля (1 пациент), возникновение гипотонии в начале лечения (1 пациент). Ни в одном случае курс базовой терапии не был отменен из-за непереносимости лечения, и больные не были исключены из исследования.

При анализе результатов лечения пациентов контрольной группы выяснено, что процент больных, перенесших инсульт в течение года наблюдения, составил 11,9% (14 больных) и перенесших ТИА – 11,9% (14 больных) (табл. 2).

Средняя стоимость лечения больных с ТИА равнялась 476,71\$, а стоимость лечения пациента с инсультом – 667,0\$.

Средняя стоимость прямых немедицинских затрат на 1 пациента в год составила: у больных с ТИА – 10,57\$, у больных с инсультом – 226,9\$.

Итого: средняя стоимость прямых медицинских и немедицинских затрат на лечение одного пациента в год с ТИА составила – 487,3, а с инсультом – 893,9\$.

В таблице 3 представлена стоимость лечения (прямые медицинские и немедицинские затраты) ДЭ у пациентов контрольной группы.

Итак, общая стоимость ДЭ разных стадий, включая стоимость консультаций, обследований, базовой терапии, а также стоимость лечения ТИА, инсультов, возникающих в течении заболевания, включая и стоимость прямых немедицинских затрат, составили: ДЭ I – 293,6\$; ДЭ II – 380,6\$; ДЭ III – 422,8\$.

После подсчета стоимости лечения у больных с разными стадиями контрольной группы мы можем подсчитать увеличение расходов на лечение больных за счет прогрессирования заболевания, поскольку больные, прогрессируя по стадиям ДЭ, требуют больших денежных вложений в проводимое лечение (табл. 4).

Таким образом, можно констатировать, что лечение Тиоктацидом БВ у больных с ДЭ приводит к значительному клиническому улучшению, снижает риск возникновения инсультов в течении заболевания и уменьшает процент прогрессирования заболевания у больных с ДЭ I и II стадий.

Препарат имеет незначительный процент возникновения побочных эффектов, хорошо переносится больными, в том числе и пациентами старших возрастных групп.

Терапия Тиоктацидом БВ предпочтительна с экономической точки зрения по сравнению со стоимостью лечения пациентов контрольной группы, получавших гипотензивную и антитромботическую терапию, что связано с его высокой эффективностью влияния на риск возникновения ТИА и инсультов и прогрессирование ДЭ, приводящей к значительному уменьшению затрат на лечение пациентов этих групп.

Список литературы
находится в редакции

Гемиплегическая мигрень: отдельные вопросы патогенеза, клиники, диагностики (обзор литературы и собственное наблюдение)



Мироненко Т.В., Мироненко М.О., Бурцева Е.М., Муругайах Викнесварар
Кафедра неврологии с нейрохирургией
Луганского государственного медицинского университета

Сократ у Платона не советует Хармиду лечить головную боль лекарством, рекомендует вначале исцелить душу от забот; тело и душу надо лечить вместе, как голову и глаз.

Роберт Бертон

Мигрень является распространенным цереброваскулярным заболеванием, которое проявляется пароксизмами головной боли различной интенсивности, снижающими качество жизни человека. У трети пациентов, страдающих мигренью, головная боль сопровождается аурой в виде зрительных, сенсомоторных расстройств, головокружений, нарушений речи. Следует отметить, что своевременная диагностика мигрени с аурой затруднительна, так как практикующие врачи нередко расценивают указанные состояния как транзиторные ишемические атаки, особенно это касается гемиплегической мигрени (ГМ) [2, 5, 14, 17, 20, 25].

Рецидивирующий двигательный паралич при мигрени впервые был описан в 1910 году I.M. Charke, последующие более полные клинические исследования были сделаны спустя более 40 лет А. Прусиньски, А.М. Вейном, В.Н. Шток [3, 6]. Гемиплегическую мигрень можно условно подразделить на две основные клинические формы: заболевания с неосложненным течением и ассоциированные с другими неврологическими нарушениями, чаще всего со стойкой мозжечковой дисфункцией. Анализ научных публикаций о семьях с ГМ подтверждает аутосомно-доминантный тип наследования данного заболевания [8, 12, 24]. Приведенное научное положение базируется на результа-

тах многочисленных исследований, ориентированных на поиск гена/генов, ответственных за развитие ГМ. Первым крупным достижением в этом направлении явилось обнаружение связи заболевания с хромосомой 19p [28], затем появились сообщения об идентификации мутаций в трех различных генах, которые также могли служить причиной возникновения ГМ [29-34].

Существует следующая дифференциация гемиплегической мигрени.

Изолированные случаи гемиплегической ауры рассматриваются как спорадическая ГМ (СпГМ). В случаях, когда у пациентов один из родственников первой или второй степени родства страдает

указанной патологией, подобная форма мигрени диагностируется как семейная (СГМ) [11, 16, 26]. Выделение этих форм ГМ дополняет существующее представление о патогенетических механизмах и клинических особенностях заболевания.

Семейные формы ГМ, обусловленные мутациями в генах, обозначают как СГМ-1, СГМ2 и СГМ-3 соответственно. Мутации генов, ответственных за транспорт ионов кальция в CACNA1A, ATP1A2 и SCN1A, приводят к формированию фенотипа СГМ и свидетельствуют о генетической неоднородности данной патологии [20-22].

CACNA1A кодирует основную субъединицу нейронных потенци-



аллазависимых кальциевых каналов Ca^{2+} [20]. При изучении семейных и спорадических случаев мигрени было установлено более 30 мутаций при CГМ-1 [25], которые обозначили как миссенсмутации, экспрессирующиеся преимущественно в мозжечке и кодирующие преобразование субъединиц кальция типа р/а. Мутация, вызывающая замену Thr666Met, представлена в 40 % неродственных семей с CГМ-1. Различные мутации в CACNA1A приводят к развитию наряду с ГМ эпизодической атаксии 2-го типа и спиноцеребеллярной атаксии 6-го типа [15]. О CACNA1A впервые заявили как об основном гене CГМ, мутации которого были выявлены у половины многочисленных семей с ГМ, в том числе у всех членов этих семей присутствовала постоянная мозжечковая симптоматика [16, 23].

ATP1A2 кодирует $\alpha 2$ -субъединицу глиальной A1A2 натрий-калиевой АТФазной помпы [21]. В семейных и спорадических случаях гемиплегической мигрени присутствует более 60 мутаций ATP1A2, причем большинство миссенс-мутаций обнаружено в отдельных семьях с неосложненной CГМ. Другие типы мутаций ATP1A2 наблюдаются в семьях с базиллярным типом мигрени [29].

SCN1A кодирует субъединицу, которая формирует пару нейронных, потенциалзависимых натриевых каналов Na 1:1. В настоящий момент сообщено только о пяти мутациях указанного гена при CГМ-3, выявленных в пяти семьях. Известно и то, что ген SCN1A играет роль в развитии эпилепсии. Описано наблюдение, когда у мальчика с неосложненной ГМ была выявлена мутация в гене SLC1A3, который кодирует глиальный переносчик глутамата EAAT1. При данной мутации наблюдается снижение накопления глутамата в нейронах. Кроме того, установлена связь заболевания с наличием двух других мутаций SLC1A3, при которых нарушается накопление концентрации глутамата, что проявляется эпизодической атаксией 6-го типа. Описана связь между CГМ и гомозиготной

делецией в SLC4A4, который кодирует электронный натриево-бикарбонатный контртранспорти NBCe1, клинически проявляющаяся дополнительными нарушениями в виде почечного тубулярного ацидоза и патологии глаз. SLC1A3 и SLC4A4 могут быть четвертым и пятым генами, участвующими в развитии CГМ [15, 24].

Спорадические случаи ГМ, вероятно, связаны с возникшими мутациями в генах, способствующими развитию семейных форм, или наследованием генной мутации от родителей с бессимптомным течением CГМ [27]. Три основных гена, ответственных за развитие CГМ, по-видимому, при неосложненной CпГМ играют небольшую роль, так как до сих пор не обнаружены мутации в SCN1A, а лишь описаны отдельные мутации в CACNA1A и ATP1A2. По аналогии с аббревиатурой, используемой при CГМ, можно предположить, что CпГМ, обусловленная мутациями в генах CACNA1A и ATP1A2, должна быть обозначена как CпГМ-1 и CпГМ-2 [12, 13, 18].

Эпидемиология

Несмотря на то, что мигрень без ауры наблюдается у 70-75,0% лиц, а мигрень с аурой – у 25-30% в популяции, ГМ встречается сравнительно редко. Опубликованы литературные данные о 100-200 семьях с CГМ и приблизительно о 200 пациентах со CпГМ. В мировом масштабе подобные эпидемиологические исследования еще не проводились [2, 6]. Популяционное эпидемиологическое исследование по CпГМ и CГМ было проведено в Дании, где полученные результаты указывают на незначительную распространенность спорадической формы гемиплегической мигрени, которая составила всего лишь 0,002% [29], и CГМ, которая составила соответственно 0,003 % наблюдений.

Патофизиология

Существует много концепций, рассматривающих механизмы развития мигрени, каждая из которых имеет определенное историческое

значение, по-своему обосновывает терапевтические подходы. В свое время была популярна сосудистая теория возникновения мигрени. Многими исследователями изучался регионарный церебральный кровоток (РЦК) во время цефалгического пароксизма. Уже в ранних работах было отмечено снижение РЦК в продроме приступа, приводящее к ишемии и гипоксии мозговой ткани. Во время болевой фазы зафиксировано повышение РЦК [14, 18]. В свою очередь, П.Д. Перми и Э.А. Чупуре [23], изучая экстракраниальный кровоток в мягких тканях головы у больных мигренью, отмечали его нарастание в период атаки. Авторы рассматривали этот факт как важный, но не единственный механизм приступа.

Имеются указания на то, что в происхождении мигренозного приступа определенную роль играют расширение артериовенозных анастомозов с явлениями шунтирования и обкрадывания капиллярной сети, а также нарушение венозного оттока [2, 5, 8].

Нарушение функции центральной нервной системы (ЦНС) также может быть причиной мигрени. Предполагают, что мигренозный приступ возникает в результате функционирования мозговых эндогенных веществ, участвующих в регуляции боли, а именно – опиоидных систем, маркерами которых являются эндорфины и эндокефалины. При этом обсуждается и недостаточность антиноцицептивной системы при мигрени [3, 4, 13]. Кроме того, в патогенезе мигрени придают существенное значение несостоятельности функционирования центральных неспецифических мозговых структур – в области стволовых отделов мозга, locus coeruleus, зрительному бугру, гипоталамусу, лимбической системе; нарушениям серотонинового метаболизма, гиперактивности симпатической системы с последующим нарушением норадренергической иннервации экстрацеребральных сосудов; нарушенного соотношения между личностными характеристиками и цефалгиями; имму-

нопатологическим изменениям [17, 19, 20, 32].

Более популярной патогенетической концепцией гемиплегической формы мигрени в настоящее время остается теория распространяющейся корковой депрессии Лео [19, 44]. Мигренозная аура свидетельствует об обратимых изменениях в нейронах коры головного мозга, связанных с распространяющейся в ней депрессией (РДК). Для РДК характерно кратковременное возбуждение нейронов, которое запускает волну деполяризации, распространяющуюся со скоростью 3-5 мм/с в направлении от затылочных к лобным долям мозга, с последующим длительным угнетением нейронов. РДК вызывает активацию тригеминоваскулярной системы как в эксперименте [9], так и в клинике.

Феномен распространяющейся депрессии провоцируется различными стимулами: электрическими, механическими, гипоксическими. РДК возникает в коре головного мозга как волна подавления электрической активности, которая в дальнейшем распространяется по поверхности мозга во всех направлениях. Изменения церебрального кровотока во время мигренозного приступа сходны со стадиями РДК, при которых сначала возникает реакция возбуждения, сменяющаяся впоследствии реакцией угнетения [1, 6, 9, 12].

Результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что генные мутации при СГМ приводят к повышению возбудимости нейронов и понижению порога развития РДК. Мутации при СГМ-1 сопровождаются увеличением притока ионов кальция через отдельные Ca^{2+} -каналы и повышенным высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина). У мышей, которым в определенный участок хромосомы целенаправленно вводился ген, вызывающий развитие СГМ-1, порог развития РДК оказался сниженным, в результате чего нарушился баланс кортикальной нейротранс-

миссии с повышенным высвобождением возбуждающего медиатора глутамата, при неизменных тормозных ГАМКергических циклах. Мутации при СГМ-2 вызывают различной степени выраженности выпадения функции $\alpha 2$ -натрий-калиевой АТФазы. Вероятно, видоизмененные помпы также способствуют нарушению обратного захвата ионов калия и глутамата из синаптической щели в нейроглии и замедлению восстановления функциональной активности нейронов. Последствия мутаций при СГМ-3 сложные. Предполагается, что они приводят к ингибированию тормозной активности вставочных нейронов и, напротив, к активации их возбудимости [10, 14].

Классификация

Согласно Международной классификации головной боли 2-го пересмотра (МКГБ-2) выделяют две основные формы мигренозных приступов: мигрень без ауры и мигрень с аурой. Последняя, в свою очередь, подразделяется в соответствии с различными вариантами ауры и симптомами головной боли [4, 17]. Для типичной мигрени с аурой характерны симптомы ирритации коры одного полушария, но без сопутствующего двигательного компонента. При мигрени базилярного типа возникают симптомы, обусловленные ишемией стволовых отделов головного мозга или коры обоих полушарий, но также не сопровождающиеся моторными расстройствами. У пациентов с ГМ возникает симптоматика сложных по клиническому оформлению видов ауры, при которых дополнительно к моторным расстройствам присоединяются другие симптомы (оптические, сенсорные) [23-29]. Следует отметить, что в соответствии с МКГБ-2 также дифференцируют, как уже указывалось выше, семейную гемиплегическую мигрень и спорадическую гемиплегическую мигрень. Согласно классификации МКБ-10 мигрень классифицируют G.43. Диагностические критерии СпГМ и СГМ одинаковые, за исключением анам-

нестического семейного фактора: ГМ не наблюдаются у дальних родственников [1, 11, 33], кроме родственников/родственника первой или второй степени родства.

Триггерные факторы гемиплегической мигрени разнообразны. Наиболее типичными для них являются метеорологические, алиментарные, экзогенные. Существует много сообщений о том, что легкая черепно-мозговая травма также является триггером для развития ГМ, в то время как в литературе об этом редко сообщается. Катетерная ангиография также может инициировать приступы ГМ или ухудшать их течение. Пациенты с ГМ нередко связывают развитие приступов с умственным напряжением или эмоциональным стрессом, хотя эти факторы являются скорее всего неспецифическими триггерами, по той причине, что они часто присутствуют как при мигрени с аурой, так и без нее. Дифференцированное влияние триггерных факторов на развитие разных форм мигрени можно объяснить по-разному. У пациентов с СГМ отсутствует повышенная чувствительность к пептиду, связанному с геном кальцитонина, и к оксиду азота в отличие от пациентов, страдающих мигренью с иным характером ауры или без нее. Приведенные данные свидетельствуют в пользу разнообразия механизмов инициации РДК при СГМ и других распространенных формах мигрени [2, 4, 6, 7].

Клиника

СпГМ и СГМ схожа, хотя существует ее значительная вариабельность у разных пациентов. Это частично объясняется генетической гетерогенностью наряду с возможным модифицированным влиянием факторов окружающей среды. Заболевание обычно развивается в молодом возрасте. Средняя частота приступов довольно низкая (до трех приступов в год), однако также весьма вариабельна. Частота приступов и их тяжесть нередко нивелируют с возрастом, в клиническом периоде возможны



длительные периоды (до 37 лет) без мигренозных приступов.

Типичные приступы ГМ дебютируют на первом или втором десятилетии жизни и, кроме головной боли, характеризуются следующими клиническими симптомами: постепенно прогрессирующие зрительные, чувствительные и двигательные нарушения, афазия и другие проявления дисциркуляции в вертебробазилярном бассейне. У большинства пациентов также отмечаются мигренозные приступы с типичной двигательной аурой при отсутствии оптической. Коморбидность мигрени с аурой такая же, как распространенность в общей популяции. Клиническая картина спорадических и семейных случаев с идентифицированными мутациями варьирует от неосложненной ГМ до тяжелых форм с началом заболевания в раннем возрасте, развитием повторной мозговой комы и нарастающим отеком головного мозга, стойкой мозжечковой атаксией и, реже, с эпилепсией, задержкой умственного развития или индуцированной рецидивирующей транзиторной слепотой.

Аура при гемиплегической мигрени также имеет свои особенности. Ряд исследователей изучали особенности ауры у пациентов с СпГМ и СГМ наряду с другими формами мигрени. Эти данные получены в ходе исследования общей популяции. Двигательная слабость всегда ассоциируется по меньшей мере с другими проявлениями ауры, наиболее часто – с чувствительными расстройствами. Различные клинические проявления ауры медленно прогрессируют в течение 20-30 минут, развиваются последовательно, преимущественно в следующем порядке: зрительные, сенсорные, двигательные, афатические нарушения. Возможно острое развитие ауры в течение менее чем 1 минуты, что наблюдается крайне редко.

К зрительным нарушениям при ГМ относят симптомы раздражения затылочной коры (мерцающие пятна или зигзагообразные

линии) в сочетании с симптомами выпадения (скотомы) или без них. Пациенты могут описывать типичную зрительную ауру. Обычно это гомонимная, белая, мерцающая, зигзагообразная линия, которая постепенно (в течение 20 минут) передвигается от центра поля зрения (по направлению взгляда) к его периферии, а затем исчезает. Однако у отдельных пациентов возможны только скотомы либо гемианопсии.

Сенсорные проявления при ГМ также сочетают в себе симптомы раздражения (ощущение покалывания, боли или холода) и симптомы выпадения (онемение). Пациенты часто описывают типичную сенсорную ауру, которая начинается как покалывание в одном из пальцев и постепенно распространяется на другие пальцы, вверх по руке, затем в процесс вовлекаются лицо, язык и позднее – туловище и ноги. У других пациентов симптомы сенсорного коркового раздражения возникают после чувства онемения в каком-либо участке тела. Иногда доминируют сенсорные симптомы выпадения в виде синдрома «чужой» конечности или существенного выпадения отдельных видов глубокой чувствительности.

Двигательный дефект нарастает медленно и распространяется по типу «марша». В большинстве случаев двигательные симптомы сопровождаются гомолатеральными сенсорными расстройствами, особенно хейро-оральной локализации, распространяются также по типу «марша». Редко гемипарез может чередоваться от одной стороны к другой даже в пределах одной атаки. Возможны миоклонические подергивания (редко). Типичны зрительные расстройства в форме гемианопсии или типичной зрительной ауры. Если в период мигренозного приступа развивается афазия, то она чаще бывает моторной, чем сенсорной. Указанные недифференцированные симптомы длятся от нескольких минут до 1 часа, после чего довольно часто развивается пульсирующая головная боль.

Описаны также необычные проявления тяжелой гемиплегической мигрени, такие как лихорадка, сонливость, спутанность сознания, мозговая кома, которые могут продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев.

Моторные расстройства, как правило, локализуются в участках тела, в которых присутствуют сенсорные нарушения, и варьируют от чувства «легкой неловкости» до полного двигательного дефицита. Сенсомоторные нарушения обычно начинаются в одной руке и постепенно распространяются вверх, достигая лица. Эти расстройства бывают ограничены одной конечностью (либо могут захватить полностью одну сторону тела) или двухсторонними (в 35% случаев при СГМ-1), развиваются одновременно или последовательно, остаются односторонними, с изменением стороны тела от приступа к приступу, или с локализацией всегда в одной и той же половине тела. Нарушения речи в основном затрагивают ее экспрессивную часть, при этом понимание речи страдает редко. Симптомы вовлечения в патологический процесс структур вертебробазилярной системы обнаруживаются довольно часто, и они весьма разнообразны (дискоординация, вегетативные расстройства, потеря сознания).

Согласно МКГБ-2, продолжительность двигательной ауры должна быть менее 1 часа. Однако слабость конечностей нередко сохраняется в течение последующих 2-3 дней у 20% пациентов с СГМ-1 и СГМ-2. Опубликовано несколько клинических наблюдений продолжительной мигренозной гемиплегии, которая продолжалась до 4 недель и, возможно, вызвала диагностические затруднения. Ряд авторов предлагают в пересмотренный вариант МКГБ-2 вновь внести пункт «мигрень с двигательной аурой», так как настоящая классификация не содержит в себе данных о подобных двигательных нарушениях.

По сравнению с другими формами мигрени с аурой характерны-

ми особенностями ауры при ГМ являются: наличие двигательных расстройств, ее сложный характер – сочетание более чем двух симптомов у большинства пациентов, высокая частота сопутствующих сенсорных, афатических и базиллярных проявлений, превалирование симптомов выпадения, более низкая частота зрительных расстройств и ее большая продолжительность (до 1 часа). Симптомы раздражения в клинике мигренозной ауры являются показателем ирритации корковых нейронов в период РДК, тогда как симптомы выпадения, возможно, обусловлены их длительной деполяризацией. Интересен тот факт, что афатический и двигательный характер ауры сопровождается развитием только симптомов выпадения. Большая длительность ГМ с аурой главным образом связана с сохранением симптомов выпадения, что свидетельствует о более выраженной деполяризации корковых нейронов при ГМ. Сенсорная и афатическая аура встречаются нечасто при типичной гемиплегической мигрени, возможно потому, что волна РДК после своего возникновения в затылочной области может остановиться в любой части коры головного мозга и, следовательно, не достичь сенсорной коры и корковых центров речи. Поскольку центральная борозда разделяет первичные сенсорную и двигательную корковые зоны, то для распространения возбуждения из сенсорной коры в двигательную при ГМ необходимо преодолеть более продолжительное расстояние в поверхностных или более глубоких структурах головного мозга. Следовательно, можно предположить, что центральная борозда предохраняет распространение возбуждения в двигательную кору, и в связи с этим моторная аура развивается реже. Отсутствие проявлений зрительной ауры у 10% пациентов с ГМ, по результатам популяционных исследований, и более 20% пациентов с СГМ-1 и СГМ-2, по результатам клинических иссле-

дований, указывает на то, что РДК может начинаться в затылочной коре, а клинические проявления ауры развиваются только при достижении волной возбуждения сенсорной корковой зоны, или непосредственно исходить из каких-либо иных участков коры [32].

Головная боль наблюдается практически при всех приступах гемиплегической мигрени (95%). В большинстве случаев цефалгия возникает во время ауры, после появления двигательных расстройств (75%), она может быть двухсторонней или односторонней, ипсилатеральной или контралатеральной по отношению к двигательному дефициту. Односторонняя головная боль, контралатеральная ауре, встречается так же часто, как ипсилатеральная ауре головная боль. Трудно объяснить патофизиологическое обоснование развития головной боли и клинических проявлений ауры с одной стороны. Вероятно, это сочетание обусловлено недооценкой со стороны больного точности различий, полноты воспоминаний о мигренозных пароксизмах. Развитие ауры и головной боли на одной стороне описано только в двух проспективных исследованиях и составляет 10 и 6% приступов в популяции. Клинические особенности подобных совпадений сторонности головной боли и ауры обычно такие же, как при типичных приступах мигрени без ауры (то есть тяжелая пульсирующая односторонняя головная боль с тошнотой, рвотой, фоно- и фотофобией). Головная боль в 2% наблюдений может продолжаться более 3 дней и достигать мучительной интенсивности. Напротив, у некоторых пациентов с ГМ приступы головной боли бывают легкими или в редких случаях вообще протекают без цефалгии.

К другим проявлениям пароксизмальных состояний относят тяжелые мигренозные приступы с нарушением сознания. Пациенты с ГМ находятся в группе риска относительно развития тяжелых эпизодов мозговой комы и энце-

фалопатии. Мигренозные приступы с развитием мозговой комы встречались редко (<2%) у лиц из выборки популяционного исследования, проведенного в Дании, в котором преимущественно участвовали семьи без мутации генов CACNA1A и ATP1A2. Напротив, тяжелые приступы с церебральной комой развивались у трети пациентов с СГМ-1 и у 15% с СГМ-2. Снижение сознания варьирует от состояния спутанности и сомнолентности до глубокой комы с дыхательной недостаточностью, которые часто ассоциируются с двигательным дефицитом (80%), лихорадкой (47%), явлениями менингизма (16%). В тяжелых случаях ГМ также возможны эпилептические приступы, ажитация и бред без специфической структуры. Эпилептические приступы (8% при СГМ-1) бывают тоническими или клоническими, парциальными или генерализованными, иногда с переходом в эпилептический статус. Длительность нарушения сознания и всех проявлений ауры при тяжелом приступе ГМ продолжается от нескольких часов до нескольких дней, то есть переходит в мигренозный статус. По результатам клинических исследований, у этих пациентов часто выявляется плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Тяжелые мигренозные приступы чаще развиваются в молодом возрасте, но могут наблюдаться и у пациентов в возрасте от 1 года до 80 лет и старше. Первый эпилептический приступ при мигрени может возникнуть в период беременности, после перенесенной черепно-мозговой травмы или в связи с проведением ангиографии. Возможно повторное развитие эпилептических приступов. В редких случаях тяжелые эпилептические приступы вызывают необратимые изменения головного мозга, атрофические изменения в нем с постепенным снижением когнитивных функций, развитие энцефалопатии. При СГМ-1 мутации Ser21 8Leu, по-видимому, возникает самый высокий риск развития



тяжелых мигренозных приступов, сопровождающихся отеком головного мозга, триггером которых нередко служит перенесенная черепно-мозговая травма. Результаты проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют о более выраженных клинических последствиях мутации Ser218Leu в сравнении с мутацией Arg192Gln, связанной с неосложненной формой СГМ-1. Имеются данные литературы, указывающие на то, что семейные формы ГМ нередко сочетаются с пигментным ретинитом, нейросенсорной тугоухостью, тремором и глазодвигательными нарушениями. Как правило, указанные неврологические знаки перманентны и не имеют отношения к мигренозным атакам [33]. Кроме того, рядом авторов гемиплегическая мигрень описана как составная часть других наследственных заболеваний (Cadasil, Melans) [12, 16].

Как уже отмечалось ранее, нередко сочетания мигрени с эпилепсией. Существует более 60 сообщений о семейных и спорадических случаях развития эпилептических приступов независимо от приступов ГМ у пациентов с мутациями в CACNA1A, ATPA2 и SCN1A. Эпилептические приступы носили парциальный или генерализованный характер, были как фебрильными, так и афебрильными. В основном приступы начинались в детском возрасте, иногда они предшествовали первому приступу ГМ и эволюционировали доброкачественно. Пенетрантность эпилепсии при СГМ-1 варьировала от двух до нескольких случаев в большинстве семей и от 30 до 60% в небольшой подгруппе семей с СГМ-2.

Патогенетические механизмы возникновения эпилептических и мигренозных пароксизмов схожи, они связаны с формированием патологических нейронов в коре головного мозга в результате генных мутаций. Мутации во всех трех генах, наблюдаемые при СГМ, вызывают не только развитие РДК, но и формирование патологических

разрядов в корковых нейронах и способствуют возникновению эпилепсии [8, 10].

Иногда в клинике гемиплегической мигрени присутствует такой редкий синдром, как индуцированная рецидивирующая транзиторная слепота. В многочисленных литературных источниках сообщается о сцепленном наследовании индуцированной рецидивирующей транзиторной слепоты при ГМ в двух неродственных семьях с СГМ-3. Индуцированная транзиторная слепота продолжается до 10 с, а затем следует рефрактерный период продолжительностью около 30 с; может быть вызвана внезапным изменением освещения, воздействием прямого света, переходом пациента в вертикальное положение и протираемостью глаз, развиваться по направлению от периферии поля зрения к его центру. Быстрое развитие слепоты скорее согласуется с волнообразным продвижением распространяющейся депрессии сетчатки, а не с РДК головного мозга, которая распространяется медленно (3-5 мм/мин). Хотя у большинства пациентов с СпГМ и СГМ дефицитные неврологические нарушения вне приступов отсутствуют, крайне редко возможны отдельные неврологические симптомы, связанные непосредственно с приступами ГМ. К их числу могут быть отнесены мозжечковая дисфункция, задержка умственного развития и другие симптомы [1, 10, 15, 18, 19].

Мозжечковая дисфункция является наиболее частым симптомом, наблюдаемым при ГМ, и, по данным научных публикаций, регистрируется в 20% случаев. Эти клинические признаки определяются у лиц с СГМ-1 и СпГМ. К симптомам поражения мозжечка относят оптокинетику горизонтальный, вертикальный или ротаторный нистагм, медленное прогрессирование умеренной статокINETической атаксии. Дизартрия при ГМ наблюдается реже, и функция ходьбы обычно не изменяется. Признаки поражения

мозжечка иногда наблюдают до развития первого приступа ГМ, но они редко являются единственным фенотипическим проявлением СГМ-1. Приблизительно у 25% пациентов выявляется умеренная атрофия мозжечка по данным нейровизуализации. СГМ-1 с атаксией относится к определенным мутациям, которые отличаются от форм, вызывающих изолированную СГМ-1. Указанные мутации генов оказывают особое влияние на электровозбудимость корковых нейронов через каналы Ca^{2+} мозжечка, что сопровождается нарушением функции глубоких клеток Пуркинье и, в конечном итоге, гибелью нейронов, их атрофией. Первоначально предполагалось, что указанные признаки поражения мозжечка характерны только для СГМ-1, однако они описаны и у ряда больных с СГМ-2 [34].

Задержка умственного развития (ЗУР) различной степени выраженности определяется по меньшей мере у 36 пациентов с ГМ и с мутациями CACNA1A и ATP1A2, которые носили спорадический характер. У большинства пациентов фенотипические проявления заболевания были тяжелыми: характерно начало приступов ГМ в раннем детстве, серийность мигренозных приступов, когнитивные нарушения, нередко развитие эпилепсии. При семейных формах ГМ только у одного или двух лиц из семей с ГМ отмечены когнитивные нарушения. ЗУР может быть диагностирована как до начала развития приступов ГМ, так и после развития тяжелых приступов, что наблюдается гораздо чаще. У нескольких детей с клинически нетяжелым дебютом заболевания отмечено значительное ступенчатое прогрессирование когнитивной дисфункции. Предполагается, что именно тяжелые мигренозные приступы приводят к развитию постоянных когнитивных нарушений, и, несмотря на свою редкость, указанные наблюдения должны заставить клиницистов проявлять осторожность при проведении генетического

консультирования. Наконец, имеются сообщения о когнитивных нарушениях, совпадающих с началом развития ГМ в позднем возрасте, в сочетании с быстро прогрессирующей мозжечковой атаксией при мутации CACNA1A. Однако полученные в ходе этого исследования данные не содержат каких-либо доказательств причинной связи мутации CACNA1A с наблюдаемыми когнитивными нарушениями [30, 33]. В редких случаях тяжелые мигренозные атаки могут приводить к развитию неврологической симптоматики, которая нарастает с каждой атакой до грубого мультифокального неврологического дефицита или деменции [10, 15].

Объяснить когнитивные нарушения у пациентов с гемиплегической мигренью можно явлениями хронической гипоксии мозга, обусловленной нарушениями мозговой гемодинамики, более выраженными во время мигренозных приступов. Речь идет о хронической недостаточности мозгового кровообращения, именуемого дисциркуляторной энцефалопатией.

В качестве подтверждения изложенных выше литературных данных о клинических особенностях гемиплегической мигрени приводим собственное наблюдение.

Больная П., 1992 г.р., продавец. Находилась на лечении в неврологическом отделении ЛОКБ с 23.03.12 по 29.03.12 г. Диагноз: мигрень с аурой (гемиплегическая), ежемесячные тяжелые цефалгические пароксизмы.

Сопутствующий диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия II, умеренная венознокликовая дисциркуляция, нерезкое снижение когнитивных функций. Остеохондроз шейного отдела позвоночника, нестабильная форма, Spina bifida C1, конкреценция тел и дуг C2-C3, радикулопатия C2-C3 с выраженным мышечно-тоническим компонентом. Субарахноидальная киста правой силвиевой щели. ВСД по кардиальному типу.

Жалобы на приступообразные головные боли в височных областях, больше справа, пульсирующе-

го характера, с тошнотой, рвотой, пеленой перед правым глазом на фоне психоэмоционального или физического перенапряжения. Приступу предшествует онемение правых конечностей, иногда вплоть до слабости длительностью до 30 мин. Приступы самостоятельно проходят после сна, частота приступов – 1 раз в месяц, в межприступный период отмечает периодические головные боли, связанные с изменениями метеословий, преимущественно в височных областях, боли в шейном отделе позвоночника.

Анамнез: считает себя больной с 13-летнего возраста, связывает заболевание с началом menses, периодически за неделю до menses беспокоили головные боли в лобно-височных областях. В мае 2011 г. впервые возник приступ выраженной головной боли со зрительными нарушениями и онемениями правой половины тела, который был купирован назначением магния сульфата; после курсового лечения (пираретам, актовегин) головные боли прекратились до февраля 2012 г. С февраля отмечает ухудшение состояния, повторно возникли приступы вышеописанной головной боли со слабостью в правых конечностях, повторяющиеся ежемесячно.

Анамнез жизни: подобные приступы головной боли были у бабушки и мамы больной. Хронический тонзиллит, ВСД, гипотензивный

тип. Родилась путем кесарева сечения. В детстве перенесла коклюш, после чего страдает логоневрозом.

Неврологический статус: астенизирована, эмоционально лабильная, легкое снижение когнитивных функций, глазные щели D>C, зрачки D=C, мидриаз, движения глазных яблок болезненны вправо, мелкоамплитудный горизонтальный нистагм при взгляде вправо, сглажена правая носогубная складка, сухожильные и периостальные рефлексы D≥C, чувствительных нарушений нет, в позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно, брюшные рефлексы D=C, глубокие и поверхностные, чувствительных нарушений нет, болезненна пальпация субокципитальных точек, шейных паравертебральных. Положительный симптом Нери, напряжены трапецевидные мышцы больше слева, гипестезия слева по корешковому типу C2-C3, болезненный поворот головы влево.

Обследовано: анализ крови от 26.03.12 г.: Л – $6,5 \times 10^9$, Эр – $4,93 \times 10^{12}$, Нб – 140 г/л, Тр – $226,0 \times 10^9$, цп – 0,8, СОЭ – 5 мм/ч. Билирубин – 6,1, АлАТ – 0,38, калий – 5,2, натрий – 139, тимоловая – 1,7, глюкоза – 4,7. РВ отр. Анализ мочи: без патологии.

МРТ грудного отдела позвоночника от 15.03.12 г. № 12962: КТ-признаки правостороннего сколиоза грудного отдела позвоночника (рис. 1).



Рисунок 1. МРТ грудного отдела позвоночника 6-й П. Правосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника



МРТ шейного отдела позвоночника (C1-D1) от 14.03.12 г.: Spina bifida передней дуги атланта, аплазия диска C2-C3, конкреценция тел и дуг C2 и C3, кифотический угол на уровне C5-C6, передний вертикальный коллапс тела C6 с его клиновидной деформацией, краевой субхондральный остеосклероз замыкательных пластин тел C4-C7, слева межпозвоночные отверстия уменьшены на уровне C3-C7, на этом фоне определяется: C3-C4 задняя с левосторонней латерализацией протрузия диска до 1,8 мм внутриканально, канал – 9,5 мм; C4-C5 задняя протрузия диска до 2 мм внутриканально, канал – 9,6 мм.; C5-C6 задняя с левосторонней латерализацией протрузия диска до 2,4 мм внутриканально слева, канал – 8,1 мм; C6-C7 задняя с левосторонней латерализацией протрузия диска до 1,8 мм внутриканально. Заключение: неполная Spina bifida передней дуги атланта, конкреценция тел и дуг C2, C3 с аплазией диска C2-C3, остеохондроз шейного отдела позвоночника, нестабильная форма с задними

протрузиями дисков C3-C7, имеющие в основном левостороннюю латерализацию (см. выше), вторичный относительный стеноз канала на уровне C3-C7 (рис. 2).

МРТ головного мозга от 7.03.12 г.: расширение передней межполушарной щели, субарахноидальная киста в базальном отделе правой сильвиевой щели. Шейный лордоз значительно уменьшен, легкая ротация атланта влево и C2 вправо. Заключение: КТ признаков наличия патологических очагов в веществе головного мозга не выявлено. Наружная гидроцефалия легкой степени, субарахноидальная киста в проекции базальных отделов правой сильвиевой щели (рис. 2).

ЭКГ от 1.03.12 г.: ритм синусовый. ЧСС – 77 в 1 мин. Заключение: синусовая аритмия.

Офтальмолог от 15.03.12 г.: диагноз отражен выше. Диск зрительного нерва б/розовый, границы четкие, сосуды расширены, извиты, артерии бледные.

Эндокринолог от 15.03.12 г.: гипоплазия щитовидной железы II,

зутиреоз. Рекомендовано: динамическое наблюдение эндокринолога по месту жительства.

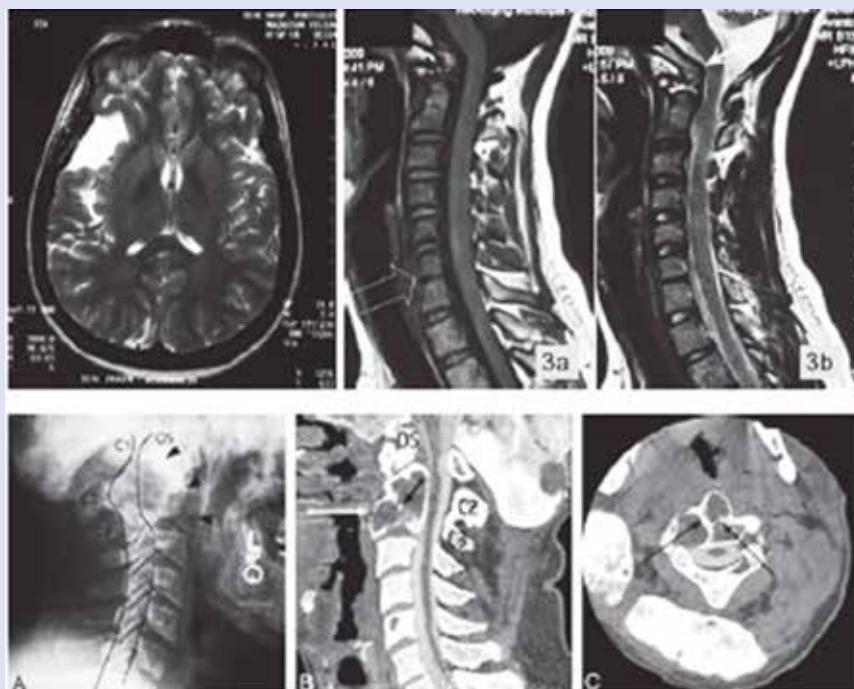
Нейрохирург от 15.03.12 г.: киста субарахноидальная в проекции правой сильвиевой борозды, не требующая хирургического лечения.

Кардиолог от 15.03.12 г.: ВСД по кардиальному типу. СН 0.

Приведенное клиническое наблюдение характеризует сосудистый характер патологического процесса, который связан с перинатальной патологией головного мозга гипоксически-ишемического характера, множественными дисплазиями в шейном отделе позвоночника, которые способствовали формированию у нашей пациентки хронической ишемии мозговой ткани, сопровождающейся рассеянной неврологической симптоматикой. У пациентки имеются конкурирующие заболевания в виде субарахноидальной кисты сильвиевой щели справа, стеноза позвоночного канала в сочетании со Spina bifida C1, остеохондроза в шейном отделе позвоночника.

Вполне логично, что указанные изменения могут способствовать хронической ишемии мозга с формированием цефалгических пароксизмов, с чем и проводилась дифференциация. Однако позитивный семейный анамнез (наличие приступов интенсивной головной боли по женской линии), развитие мигренозных атак в пубертатном периоде у больной, наличие триггера в виде менструального цикла, отсутствие прогрессивности в плане роста субарахноидальной кисты (по заключению МРТ головного мозга и нейрохирурга), наличие в неврологическом статусе рассеянной церебральной микросимптоматики, не соответствующей по локализации субарахноидальной кисте и краниоспинальным отделам мозга, позволили снять предположение относительно симптоматических мигренозных атак.

Мигренозная аура у нашей пациентки имеет сложный характер и включает оптический, сенсорный и моторный компоненты, которые



Рисунки 2, 3. МРТ головного мозга б-й П.

Субарахноидальная киста в проекции базальных отделов правой сильвиевой щели. МРТ C1-C4: неполная Spina bifida передней дуги атланта, конкреценция тел и дуг C2, C3 с аплазией диска C2-C3, остеохондроз шейного отдела позвоночника, нестабильная форма

развиваются последовательно друг за другом. Указанные симптомы заболевания соответствуют клинике семейной гемиплегической мигрени.

Диагностика СГМ базируется на наличии сведений о семейном анамнезе подобных приступов. Более того, в период клинического наблюдения за пробандом (с мутациями в известных генах или без них) диагноз СпГМ может измениться на СГМ, если у остальных членов семьи наблюдались приступы ГМ. Также следует учитывать наличие в анамнезе у больных не менее 2 приступов со стереотипными фокальными неврологическими расстройствами продолжительностью не более 60 минут. Последующая головная боль может возникнуть сразу же после неврологических расстройств или спустя определенное время («светлый промежуток», не превышающий по времени 60 минут); как правило, имеет типичную лобно-височную локализацию, сопровождается фото-, фонофобией, иногда тошнотой, рвотой, сонливостью в конце припадка.

Первый эпизод двигательного дефицита с последующей головной болью или без нее требует также проведения целенаправленного всестороннего обследования больных и уточнения характера патологического процесса. ГМ чаще дифференцируют с мозговым инсультом, объемным образованием головного мозга, а также с инфекционными заболеваниями ЦНС (энцефалиты, менингиты). Клинические признаки и возможные изменения ЦСЖ и МРТ головного мозга при ГМ обратимы. Необходимо учитывать и то обстоятельство, что после единственного приступа диагноз ГМ невозможно установить достоверно.

Нередко ошибочно диагностируют эпилепсию вместо ГМ, в основном у детей или у пациентов с приступами «обезглавленной» мигрени, хотя детальное описание пароксизма обычно помогает отличить эпилептические приступы (возникают внезапно, продолжительность обычно менее 1 мину-

ты) от ауры при ГМ (развивается постепенно, длительность более 30 минут). У отдельных пациентов с ГМ развиваются эпилептические приступы, а после их появления назначается стандартное лечение эпилепсии. Повторные транзиторные ишемические атаки (внезапное развитие симптомов выпадения, редкие эпизоды головной боли, сосудистые факторы риска) обычно отличают их от приступов ГМ (постепенное и последовательное развитие клинических симптомов раздражения и симптомов выпадения, приступы головной боли с типичной локализацией, отсутствие сосудистых факторов в анамнезе). В сомнительных случаях предпочтительнее трактовать заболевание как транзиторные ишемические атаки.

Наиболее тяжелые формы СпГМ-1 и СпГМ-2 с началом развития в раннем возрасте бывает сложно отличить от альтернирующей гемиплегии детского возраста. Это спорадическое расстройство моторики развивается в возрасте до 18 месяцев и вызывает пароксизмальные приступы гемиплегии, тетраплегии, хореоатетоидных движений и нистагма, которые исчезают сразу после сна. Вместе с этим у детей отмечаются прогрессирующая ЗУР, мышечная дистония и нарушение координации.

Сообщалось об отдельных случаях, при которых повторные приступы ГМ были расценены как клинические проявления менингиомы, менингита, энцефалита, синдрома Стерджа-Вебера при различных воспалительных или метаболических заболеваниях нервной системы. Наконец, приступы ГМ описаны у пациентов с наследственными церебральными ангиопатиями, в том числе и с церебральной аутосомной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, амилоидной ангиопатией, митохондриальными энцефалопатиями, такими как митохондриальная миопатия с энцефалопатией, лактацидозом и мозговым инсультом. Таким образом, индивидуальный

или семейный анамнез развития заболевания, наличие постоянных неврологических нарушений, перенесенных мозговых инсультов, эпилептических приступов, деменции и патологические изменения, обнаруженные по данным нейровизуализации, должны побудить практических врачей к проведению дифференциации заболеваний ЦНС.

Генетические исследования целесообразно проводить при ГМ. Проведение скрининга трех генов СГМ наиболее обосновано при спорадических случаях с началом заболевания в раннем детстве при сочетании с неврологическими расстройствами и позитивном семейном анамнезе, когда тяжесть приступов или постоянный неврологический дефицит отличается от таковых у других родственников с ГМ. На основании идентифицированной мутации, которая определяет развитие заболевания, будет установлен окончательный диагноз. Это позволит избежать необходимости повторного проведения дополнительных исследований. Однако в условиях отсутствия функционально-генеалогического анализа, который затруднен в рутинной практике, идентификация новой точки мутации часто вызывает вопрос, способна ли эта мутация стать причиной развития болезни или имеет место непатогенный полиморфизм.

По всей вероятности, патогенными являются мутации, которые влияют на ответственный функциональный домен белка и которые тесно связаны с развитием ГМ в семьях с указанным заболеванием, а также мутации, возникающие de novo при СпГМ.

В России, в центре молекулярной генетики проводится прямая ДНК-диагностика семейной гемиплегической мигрени I типа, в основе которой лежит поиск мутации в гене CACNA1A методом секвенирования.

До настоящего времени не проведено проспективных исследований с участием больших серий пациентов с СГМ или СпГМ. Ре-



зультаты проведенной нейровизуализации и исследования ЦСЖ в период или после типичного приступа практически не изменены (или отмечались случайные отклонения), за исключением случаев СГМ-1 и СГМ-2 с сопутствующей атрофией мозжечка. Напротив, результаты исследований, проведенных в период тяжелых мигренозных приступов, сопровождающихся спутанностью сознания, мозговой комой и сохраняющимся длительное время неврологическим дефицитом, выявляли существенные отклонения. При проведении КТ и МРТ головного мозга у таких больных диагностировали отек головного мозга, контралатеральный гемипарезу, иногда с вовлечением всего полушария. При проведении МРТ визуализировали повышение сигнала в режиме T2, нормальную или сниженную диффузию воды с нормальным распределением условного коэффициента диффузии при картировании, усиление сигнала от мозговых оболочек при контрастировании гадолинием, с последующим полным исчезновением этих признаков в постприступном периоде [31]. Хотя существуют сообщения о небольшом количестве МРТ-исследований, сопровождающихся расширением внутримозговых сосудов, по результатам магнитно-резонансной ангиографии, и усилением перфузии, по результатам перфузионно-взвешенной МРТ или однофотонной эмиссионной КТ, приведены также данные о единственном локализованном или диффузном ангиоспазме сосудов мозга и снижении мозговой перфузии без последующего развития инфаркта. В целом ишемические нарушения в мозговой ткани в период приступов ГМ не всегда обнаруживаются по данным нейровизуализации. Возможно, это связано с тем, что снижение регионального церебрального кровотока после РДК остается выше порога развития ишемии. При проведении электроэнцефалографии у пациентов

с ГМ, как правило, регистрируется диффузная медленноволновая активность, реже – периодические острые волны, генерализованная неспецифическая дизритмия или пароксизмальная активность. При исследовании ЦСЖ возможен плеоцитоз, свидетельствующий о присоединении асептического менингита.

При проведении электрофизиологических исследований пациентов с СГМ были выявлены ускоренная адаптация зрительных вызванных потенциалов и повышение ноцицептивного мигательного рефлекса как при СГМ-1, так и при СГМ-2, в то время как у пациентов с мигренью без ауры отмечалась недостаточная способность к адаптации, свидетельствовавшая о различиях в механизмах обработки сигналов в ЦНС [9]. По результатам нейрофизиологических исследований с применением транскраниальной магнитной стимуляции и одноволоконной электромиографии, у пациентов с ГМ не было выявлено каких-либо существенных изменений. Проведение дальнейших электрофизиологических исследований на более крупных выборках пациентов имеет важное значение в научных целях, но не является необходимой частью рутинного исследования при ГМ.

Также следует указать на целесообразность изучения состояния афферентных систем при гемиплегической мигрени, исследования вызванных потенциалов различных модальных факторов – зрительных, слуховых, соматосенсорных, системы тройничного нерва.

Заключение

СпМГ и СМГ представляют собой редкие формы мигрени с аурой. Данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, указали на то, что повышенная возбудимость нейронов и высокий уровень глутамата играют центральную роль в механизме развития СГМ и, вероятно, иных, наиболее распространенных форм

мигрени. Однако только в части случаев при СпГМ и СГМ обнаруживается мутация в одном из известных генов СГМ. У этих пациентов наблюдается широкий спектр клинических проявлений, от неосложненной ГМ до тяжелой ГМ, с началом развития в детском возрасте, с постоянной дискоординацией, эпизодами развития мозговой комы и отека головного мозга, эпилепсией, индуцированной рецидивирующей транзиторной слепотой или когнитивной дисфункцией. Напротив, в большинстве случаев СпГМ и СГМ, по результатам популяционных исследований, при отсутствии мутации в известных генах возможна неосложненная ГМ с доброкачественным течением. Мигрень с аурой требует всестороннего обследования с использованием арсенала нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования, клинических критериев, разработанных МКГБ-2.

Поскольку СГМ будет оставаться одной из основных моделей по изучению молекулярной генетики заболевания, то дальнейшие исследования должны сосредоточиться на идентификации генов, ответственных за развитие неосложненной СГМ, определении их функциональных последовательностей. Учитывая существование фенотипических внутрисемейных вариантов заболевания, многофакторное наследование при ГМ, идентификация и исследование новых генов имеют важное значение для получения более полной информации о ГМ.

Приведенный выше анализ данных литературы и собственного клинического наблюдения позволяет расширить представление о патофизиологических механизмах, клинко-диагностической характеристике такого древнего и вместе с тем недостаточно изученного заболевания, каким является гемиплегическая мигрень.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Международном неврологическом журнале, 7 (53) 2012

Мигрень как фактор риска развития мозгового инсульта

По материалам Международного инновационного симпозиума «Yalta Neuro Summit 2011: Современные аспекты практической неврологии» (17–20 сентября, г. Ялта, АР Крым)



Головная боль является самой распространенной жалобой в неврологической практике.

Одним из самых частых видов первичной головной боли является мигрень, которая приводит к следующим последствиям:

- снижение социальной и трудовой активности;
- повышение риска развития инсульта.

Накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что мигрень является фактором риска развития мозгового инсульта. Этой теме посвятила доклад руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко.

Распространенность мигрени в общей популяции составляет 5,2%, а среди населения Северной Америки и Европы – 12% при величине кумулятивной заболеваемости на протяжении жизни 43% у женщин и 18% у мужчин. Практически все люди (75-80%) хотя бы раз в жизни перенесли приступ мигренозной головной боли.

Мигрень не является инвалидизирующим заболеванием, однако ежегодные прямые и косвенные потери от мигрени превышают 15 млрд долларов в США и 27 млрд евро в Европе.

Расходы на амбулаторную экстренную помощь и госпитализацию при ведении больных с мигренью составляют 517 долларов США в год на одного больного (X.H. Hu, L.E. Markson et al., 1999, P. Andlin-Sobocki et al., 2005).

Мигрень – это периодически повторяющиеся приступы интенсивной головной боли пульсирующего характера, чаще односторонней, которая локализуется преимущественно в глазнично-лобно-височной области, сопровождается тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью, а после приступа – сонливостью и вялостью.

Выделяют мигрень с аурой (около 20% случаев) и простую мигрень без ауры (остальные 80%). Аурой называется комплекс фокальных неврологических симптомов, которые предшествуют пароксизму боли, реже возникают одновременно с приступом или присоединяются позже на фоне развернутой мигренозной атаки.

Мигренозная атака обычно протекает в три фазы. Первая фаза – продромальная, наблюдается только при

мигрени с аурой перед болевой фазой. Больные в эту фазу могут ощущать:

- снижение работоспособности;
- изменение настроения;
- нехватку кислорода;
- вспышки света;
- головокружение.

В первую фазу происходит выброс большого количества серотонина из депо, сосуды сужаются.

Вторая фаза – боль (фаза гемикрании). В эту фазу происходит усиленное выведение серотонина почками, в результате чего концентрация серотонина в сосудистом русле снижается и сосуды расширяются (рис.). Интенсивность боли нарастает на протяжении 2-5 ч. Средняя продолжительность приступа – от 8 до 20 ч.

Боль обычно сопровождается такими симптомами, как светобоязнь, звукобоязнь, тошнота, рвота, онемение конечностей, а иногда и менингеальными признаками (при переходе мигренозной атаки в мигренозный статус).

Третья фаза – постепенное уменьшение, «затухание» боли. Эта фаза длится от нескольких часов до суток).

Международным обществом по изучению головной боли (International Headache Society – IHS) в 2002, 2008 гг. были пересмотрены и опубликованы определенные диагностические критерии для каждого вида головной боли.

Для простой мигрени они следующие:

- Односторонняя локализация боли.
- Пульсирующий характер боли.
- Значительная интенсивность боли, снижающая



Рисунок. Механизм возникновения боли во вторую фазу мигренозной атаки

активность больного и усугубляющаяся при монотонной физической работе и ходьбе.

- Наличие хотя бы одного из следующих симптомов: тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь.
- Длительность атаки от 4 до 72 ч.
- Не менее 5 атак в анамнезе, отвечающих перечисленным критериям.

Для мигрени с аурой приняты следующие диагностические критерии:

- Полная обратимость симптомов ауры.
- Длительность симптомов не более 60 мин.
- Длительность светлого промежутка между аурой и началом головной боли менее 60 мин.
- Соответствие критериям мигрени без ауры.

За многолетнюю историю изучения мигрени существовало большое количество теорий ее развития:

- биохимическая;
- сосудистая (сужение сосудов головного мозга приводит к компенсаторному уменьшению тонуса сосудов бассейна наружной сонной артерии);
- нейrogenная (нарушение гипоталамической регуляции);
- тригеминоваскулярная.

Сегодня главенствующие позиции занимают нейrogenная и тригеминоваскулярная теории.

Существуют данные о том, что симптомы мигрени возникают вследствие корковой депрессии, которая вызывает увеличение нейрональной активности с последующим ее уменьшением. Процесс начинается в затылочной коре и распространяется на сенсомоторную зону. Затем активируется тригеминоваскулярная система, в результате чего начинается выделение воспалительных нейропептидов в окончаниях тройничного нерва на сосудах твердой мозговой оболочки. Последнее вызывает расширение сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки и проникновение аллогенных веществ плазмы крови в околососудистое пространство с фор-

мированием нейrogenного воспаления, с чем и связано чувство боли при мигрени.

Сосудистая и тригеминоваскулярная теории предполагают, что дилатация церебральных и менингеальных артерий является важным звеном в патогенезе мигрени. Это подтверждают исследования с использованием магнитно-резонансной ангиографии с величиной магнитной индукции сканера 3Т (G.G. Schoonman et al., 2008).

В настоящее время продолжается изучение патогенеза мигрени. Так, в 2010 году две независимые группы ученых идентифицировали различные генетические аномалии, связанные с часто встречающимися формами мигрени. Каждое из этих генетических изменений приводит к изменению клеточной возбудимости в нервной системе. Это является подтверждением того, что мигрень – заболевание, обусловленное нарушением возбудимости мозга.

Широкое внедрение методов нейровизуализации позволило выявить функциональные и структурные изменения, которые происходят у пациентов с мигренью. У больных с высокой частотой приступов мигренозной боли (больше трех в месяц) отмечается снижение плотности серого вещества в лобной, лимбической и теменной областях, в стволе мозга и чечевицеобразном ядре, снижение плотности белого вещества в лобных долях, а также снижение анизотропии лобных долей, повышение плотности белого вещества в мозжечке (M. Denuelle et al., 2008). При проведении функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов с мигренозной болью наблюдается активация дорзальной части ростральных отделов варолиева моста, центрального серого вещества, красного ядра, черной субстанции, передней прямой извилины, задней поясной извилины, мозжечка, таламуса, островка префронтальной коры, височных долей, ножек мозга, голубого шатра. Проведение позитронно-эмиссионной томографии позволяет отметить активацию дорзальных отделов варолиева моста, ростральной части продолговатого мозга, передней поясной извилины, островка, полушарий мозжечка, префронтальной коры, скорлупы.

Во время мигренозной ауры при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии можно обнаружить увеличение интенсивности BOLD-сигнала в экстрастриарной коре, распространяющегося по затылочной коре со скоростью 3,5 мм в минуту. Проведение перфузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при этом состоянии позволяет обнаружить снижение скорости и объема церебрального кровотока и увеличение среднего времени транзита через затылочную кору. Позитронно-эмиссионная томография демонстрирует билатеральную гипоперфузию в затылочных, височных и теменных долях.

Кроме этого, магнитно-резонансная томография позволяет определить неспецифические очаговые изменения белого вещества глубоких отделов головного мозга, мозжечковые инсульты, а также увеличение отложения железа в области центрального серого вещества, скор-

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: МИГРЕНЬ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

лупы, бледного шара. При проведении воксельной морфометрии отмечается снижение плотности белого и серого вещества, диффузионно-взвешенная визуализация позволяет обнаружить снижение средних значений максимума коэффициента диффузии и фракционной анизотропии в области таламуса, лучистого венца и центрального серого вещества.

В 2008 году Kurth et al. провели исследование WHS, в котором изучалась первичная профилактика инсульта у женщин старше 45 лет без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ результатов не выявил общей связи между мигренью и инсультом любого типа.

Однако было обнаружено, что женщины, страдающие мигренью с аурой, имели повышенный риск развития инсульта, особенно ишемического.

У женщин старше 55 лет с мигренью без ауры риск развития инсульта был в 2 раза выше, чем у их сверстниц без мигрени. Также отмечалось увеличение риска развития коронарных событий.

Результаты исследования L.R. Mc Clellan (2004) по профилактике инсультов у молодых женщин показали, что у пациенток в возрасте 15-40 лет, которые страдают мигренозной болью со зрительной аурой, риск развития ишемического инсульта увеличивался на 50%. Анализ полученных данных показал, что высокая частота приступов головной боли (более 12 раз в год) связана с риском ишемического инсульта.

В 2005 году M. Etminan et al. провели мета-анализ 14 исследований: риск развития инсульта у больных мигренью в 2,16 раза превышает общепопуляционный. Степень риска инсульта была разной и зависела от возраста, применения оральных контрацептивов и наличия ауры.

Высокая вероятность развития инсульта у пациентов с приступами мигренозной боли объясняется повышенным риском венозной тромбоэмболии, активацией тромбоцитов и тромбоцитарно-лейкоцитарной агрегации, высокой вероятностью парадоксальной эмболии через foramen ovale.

Вместе с тем было определено, что при уменьшении частоты приступов мигренозной боли снижается риск развития инсульта.

Для лечения приступа мигрени используются нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота в дозировке 900 мг, ибупрофен – 400 мг, парацетамол – 1000 мг). Иногда требуется сочетание этих препаратов с противорвотными средствами.

При отсутствии терапевтического ответа на анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства препаратами первого выбора являются триптаны: суматриптан (50, 100 мг), алмотриптан (12,5 мг), ризатриптан (10 мг), элетриптан (40 г), золмитриптан (2,5 мг) (Золмигрен®).

При появлении тошноты и рвоты на ранней стадии приступа или в других ситуациях применяются прокинетики и противорвотные средства.

В некоторых странах есть разные формы триптанов: спрей, суппозитории, инъекционные формы. В настоящее время в Украине зарегистрировано только два препарата из группы триптанов – суматриптан и золмитриптан, и оба только в форме таблеток.

Золмитриптан в Украине представлен препаратом Золмигрен® компании «Фармак». На фармацевтическом рынке этот препарат появился весной 1997 года

Таблица. Сравнительная характеристика некоторых препаратов для лечения мигрени

| Эффективность при всех видах мигрени | Золмигрен® | Эрготамин | Суматриптан |
|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | доказана | не доказана | не доказана |
| Мигренозный статус | да | нет | нет |
| Биодоступность | более 40% | – | менее 14 % |
| Селективность | да | нет (адренергическое действие) | да |
| Начало действия | 10-15 мин | 30 мин | 30 мин |
| Максимальная концентрация в крови | 1 ч | 2,5 ч | 2,5 ч |
| Снятие отсутствующих симптомов: тошноты, рвоты, фото-, фонофобии | высокоэффективный | отсутствуют данные | отсутствуют данные |
| Совместимость с: | | | |
| | • оральными контрацептивами; | да | нет |
| | • гипотензивными средствами; | да | нет |
| • эрготамином | да | – | нет |
| Прием при артериальной гипертензии | возможен при умеренной АГ | противопоказан | противопоказан |
| Кратковременное повышение АД | крайне редко | часто | часто |
| Максимальное количество таблеток в сутки | 6 | 4 | 3 |



Золмигрен

Золмитриптан

Для лечения приступов мигрени!

Международное непатентованное название. Золмитриптан. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, применяемые при мигрени. **Симптоматика.** Стимуляторы 5HT₁-серотониновых рецепторов. **Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсорбция препарата не зависит от приема пищи. Средняя абсолютная биодоступность составляет около 40 %. Связывание с белками плазмы крови 25 %. Время достижения максимальной концентрации 1 час, терапевтическая концентрация в плазме поддерживается в течение последующих 4-6 часов. При повторном приеме кумуляции препарата не наблюдается. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, около 30 % - калечником в неизмененном виде. Средний период полувыведения (T_{1/2}) золмитриптана составляет 2,5-3 часа. У женщин максимальная концентрация и биодоступность препарата выше, а общий клиренс ниже, чем у мужчин. У пациентов с умеренной и выраженной почечной недостаточностью почечный клиренс золмитриптана и его метаболитов в 7-8 раз меньше по сравнению с таковыми у здоровых. **Фармакодинамика.** Противомигренозное средство. Является селективным агонистом 5-HT₁-рецепторов серотонина сосудов человека. Препарат вызывает вазоконстрикцию, преимущественно краевых сосудов, способствует высвобождению нейротрофинов, в частности вазоконстрикторного кишечного пептида, который является основным эффекторным транзмиттером рефлекторного возбуждения, вызывающего вазодилатацию, которая лежит в основе патогенеза мигрени. Наряду с купированием мигренозного приступа ослабляет тошноту, рвоту (особенно при левосторонних атаках), фото- и фонофобии. Высокоэффективен в комплексном лечении мигренозного статуса (серии из нескольких тяжелых, следующих один за другим приступов мигрени продолжительностью 2-5 суток). Устраняет мигрень, ассоциированную с менструацией. Действие препарата развивается через 15-20 минут и достигает максимума через час после приема. Максимальный эффект наблюдается при приеме во время развития приступа. **Показания к применению.** Приступ мигрени с аурой (зрительные, слуховые, двигательные и психические расстройства) и без ауры. **Способ применения и дозы.** Препарат не предназначен для применения с целью профилактики приступа мигрени. Взрослым назначают по 1 таблетке (2,5 мг золмитриптана). При отсутствии эффекта или при рецидиве боли возможен повторный прием 1 таблетки. При необходимости повторная доза может приниматься не ранее, чем через 2 часа после первой дозы. При недостаточной эффективности дозы 2,5 мг допускается увеличение разовой дозы до 5,0 мг (высшая разовая доза). Суточная доза составляет - 10,0 мг. Для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени суточная доза препарата не должна превышать 5 мг. **Побочные действия.** Головокружение, головная боль, гиперестезия, ощущение жара, сонливость, мигалгия, ощущение сердцебиения, астеня. Редко: тахикардия, транзиторное повышение артериального давления, полиурия, учащенное мочеиспускание, реакция гиперчувствительности, включая крапивницу, отек Квинке и анафилактические реакции. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, ангиоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала), инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, синдром Вольфа - Паркинсона - Уайта или аритмии, ассоциированные с дополнительными проводящими путями, левожелудочковая и базиллярная мигрень, детский и подростковый возраст до 18 лет, пожилой возраст (старше 65 лет). **Лекарственные взаимодействия.** Возможно одновременное применение препарата с кофеином, догатамином, дигидроэрготином, парацетамолом, метоклопрамидом, пизотифеном, рифампицином и пропранололом. Не рекомендуется одновременное применение с другими препаратами группы триптанов 5-HT_{1B/1D}. **Особые указания.** Препарат следует применять только в случаях, когда точно установлен диагноз мигрени. Перед началом лечения следует исключить другие неврологические состояния. При наличии факторов, которые способствуют развитию ишемической болезни сердца (например, табакокурение, повышенное артериальное давление, гиперлипидемия, сахарный диабет, наследственность), препарат следует назначать лишь после обследования пациента на наличие заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы. У некоторых пациентов после приема золмитриптана может появиться ощущение тяжести, давления или сжатия в области сердца. При появлении боли в грудной клетке или симптомов, характерных для ишемической болезни сердца, применение препарата следует прекратить и провести обследование пациента. У пациентов как с повышенным артериальным давлением в анамнезе, так и с нормальным артериальным давлением сообщали о проходящем повышении артериального давления. Применять Золмигрен следует в дозе, не превышающую рекомендованную. Препарат содержит лактозу, поэтому следует применять с осторожностью у пациентов с врожденным дефицитом лактозы. В период беременности и кормления грудью Золмигрен применяют в случае, если терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о проникновении золмитриптана в грудное молоко. Поэтому необходимо с осторожностью назначать Золмигрен женщинам, кормящим грудью. Влияние на ребенка необходимо минимизировать (следует кормить грудью не ранее, чем через 24 часа после приема препарата). Препарат не следует применять во время работы водителями транспортных средств и лицам, работа которых связана с повышенной концентрацией внимания, поскольку возможно развитие сонливости. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению.** Производитель, ПАО «Фармак» Украина, 04090, г. Киев, ул. Фрунзе, 63. Товар сертифицирован. Представительство ПАО «Фармак» в Республике Казахстан: 050009 г. Алматы, ул. Абая 157, офис 5. Тел. +7 (727) 266-28-31, факс +7 (727) 266-28-34. РК-ЛС-5 №018389 от 10.11.2011 г. Разрешение №3651 от 30.10.2012 г.

и быстро завоевал популярность у врачей и пациентов благодаря высокой эффективности, которая объясняется уникальным двойным механизмом действия золмитриптана, а также оптимальным сочетанием фармакодинамических и фармакокинетических свойств.

В отличие от суматриптана Золмигрэн® проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает как периферические, так и центральные эффекты, опосредованные связыванием с серотониновыми рецепторами 5 HT 1 b/d:

- блокирование нейrogenного воспаления;
- вазоконстрикция;
- ингибирование деполяризации терминалей тройничного нерва в сосудистой стенке с последующим уменьшением болевой афферентации;
- ингибирование структур ствола головного мозга, участвующих в перцепции боли.

Золмигрэн® в отличие от других триптанов обеспечивает быстрый лечебный эффект при мигренозной атаке за счет оптимальных характеристик фармакокинетики:

- быстро всасывается при приеме внутрь;
- имеет высокую биодоступность (40%) при низкой эффективной дозе (2,5 мг) (для сравнения, у суматриптана – 14% и 100 мг соответственно);
- 75% максимальной концентрации препарата в плазме крови достигается в течение первого часа, а начало действия наблюдается с первых 10-15 мин после приема.

Золмитриптан в дозе 2,5 мг достоверно более эффективен, чем суматриптан в дозе 50 мг в отношении клинического ответа через 2 и 4 ч после приема препаратов. Золмигрэн эффективен при приеме в любое время от начала развития мигренозной атаки вне зависимости от приема пищи. Эффективность Золмигрена подтверждена при всех видах мигрени, при этом препарат устраняет не только боль, но и другие симптомы мигрени.

Отдельно следует остановиться на аспектах безопасности препарата Золмигрэн®:

- не вызывает привыкания;
- обычно для купирования мигренозной атаки достаточно дозы 2,5 мг (одна таблетка), а последующие атаки также хорошо купируются минимальной дозой (1,25 мг);
- в блистере содержится 2 таблетки препарата Золмигрэн® на случай необходимости повторного приема, или для снятия тяжелого приступа разовая доза допускается до 5 мг;
- максимальная суточная доза Золмигрена составляет 15 мг, что позволяет применять препарат у пациентов с тяжелыми формами мигрени, а также при мигренозном статусе, таблетки имеют приятный вкус, их можно глотать целиком или рассасывать в полости рта;
- не сужает коронарные сосуды, поэтому может применяться у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией и ИБС;

- не вызывает тошноту и нарушения стула, так как избирательно действует на рецепторы 5 HT 1 b/d и не действует на дофаминовые рецепторы (в отличие от эрготамина), в связи с чем лучше переносится больными;
- совместим с нестероидными противовоспалительными препаратами, пероральными контрацептивами и антигипертензивными средствами (в отличие от эрготамина и суматриптана).

Сравнительная характеристика Золмигрена и других препаратов для лечения мигрени представлена в таблице.

Для профилактического лечения мигрени возможно использование лекарственных средств других групп – β-блокаторов, антиконвульсантов антидепрессантов. Однако не следует забывать о возможных побочных эффектах при приеме этих препаратов.

При лечении мигренозной боли следует помнить, что успех во многом зависит от совместной работы врача и больного. Каждый больной с мигренью должен знать об особенностях течения его заболевания, существующих методах лечения и профилактики. Пациент должен участвовать в обсуждении выбора препарата, путей его введения и анализе эффективности ранее используемых им препаратов. Необходимо проведение работы, направленной на предотвращение приема большого количества лекарств, которые сами по себе могут вызвать головную боль. Абузусная головная боль, вызванная обратным эффектом анальгетиков, эрготамина – недооцененная проблема современной медицины. Часто пациенты в режиме самолечения принимают огромное количество таблеток, не отмечая, сколько препаратов и в каких дозах используют. Это связано как с укоренившимся среди населения мнением о безопасности безрецептурных анальгетиков, и широко рекламируемых в средствах массовой информации, так и с низким уровнем знаний о современных возможностях терапии. Детальное исследование анамнеза пациентов с абузусной болью обнаруживает, что в 70% случаев в молодости они страдали периодическими приступами мигрени, которая впоследствии (к 30 годам) трансформировалась в ежедневные головные боли. Пациенты не задумываются и не считают количество принятых таблеток в день, неделю, в месяц, при этом большинство из них страдают мигренью и должны принимать специфические препараты – триптаны, действие которых направлено на все патогенетические факторы мигрени.

Поскольку существует связь между более высокой частотой мигрени и риском инсульта, может быть признано разумным лечение, направленное на уменьшение частоты приступов мигренозной боли, хотя сегодня нет точных данных, демонстрирующих, что такие терапевтические подходы снижают риск первого инсульта.

Своевременный комплексный подход к проблеме с учетом индивидуальных особенностей пациента и использование современных лекарственных средств позволяет успешно бороться с этим недугом.

Подготовили Анастасия Лазаренко и Елена Гичко

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

Спазмекс в лечении нарушений мочеиспускания при дисциркуляторной энцефалопатии



Дущанова Г.А.

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент

Нейрогенные расстройства акта мочеиспускания являются характерным проявлением демиелинизирующих, сосудистых, нейродегенеративных заболеваний нервной системы [1]. Проявляясь в виде симптомов нижних мочевых путей, расстройства мочеиспускания значительно снижают качество жизни больных, а в некоторых случаях могут стать причиной летального исхода. Частота симптомов нижних мочевых путей находится в прямой зависимости от распространенности основного заболевания. Одним из наиболее распространенных клинических синдромов, сопровождающих заболевания головного мозга, является гиперактивный мочевой пузырь.

Для этого синдрома характерно наличие ирритативной симптоматики, частота которой варьирует в зависимости от характера неврологического заболевания, его стадии и отделов головного мозга, регулирующих нормальное мочеиспускание, вовлеченных в патологический процесс. Характерными для него являются следующие симптомы:

- поллакиурия – учащенное мочеиспускание, более 5-8 раз;
- ноктурия (никтурия – устаревшее) – пробуждение в ночное время суток для мочеиспускания, при учащенном дневном мочеиспускании;
- ноктурия при неучащенном дневном мочеиспускании;
- наличие императивных (повелительных) позывов на мочеиспускание;
- эпизоды императивного недержания мочи;
- использование специальных гигиенических прокладок и памперсов в связи с расстройством мочеиспускания;
- ограничение питьевого режима в связи с расстройством мочеиспускания.

Полиморфизм клинических про-

явлений обусловлен в первую очередь разнообразием патогенетических механизмов, формирующих этот синдром. При инсульте значение может иметь ишемическое поражение высших лобных, подкорковых и стволовых центров мочеиспускания; при ДЭ возникает дискоординация этих центров, обусловленная сосудистой демиелинизацией центральных нервных проводников (лейкоареоз).

Основной задачей нейроурологического направления является изучение механизмов нарушения мочеиспускания при неврологических заболеваниях, разработка лечебных рекомендаций для их коррекции. За последнее десятилетие достигнут определенный успех в изучении нарушений мочеиспускания при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, остром нарушении мозгового кровообращения [2, 3, 4]. В то же время остаются мало изученными вопросы, связанные с диагностикой и лечением нейрогенных нарушений мочеиспускания при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга, которые являются одной из наиболее частых причин стойкой инвалидизации пациентов. Дисциркуляторная энцефалопатия, разви-

вающаяся при множественных очаговых и/или диффузных поражениях мозга, обусловлена длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими как с острой симптоматикой, так и субклинически [5]. К числу инвалидирующих проявлений хронических нарушений мозгового кровообращения наряду с когнитивными нарушениями, расстройствами функции ходьбы относят функциональные (нейрогенные) нарушения мочеиспускания, которые вызывают резкое снижение качества жизни больных. Частота расстройств мочеиспускания при дисциркуляторной энцефалопатии составляет 67%, наиболее распространенной формой нарушения мочеиспускания при хронической сосудистой недостаточности головного мозга является недержание мочи, встречающееся у 48,8% пациентов [6].

В остром периоде инсульта у 40% больных имеются расстройства мочеиспускания, а в восстановительный и резидуальный лишь у 20% пациентов отмечается преимущественно ирритативная симптоматика. Это обусловлено исчезновением

ишемической полутени (пенумбры), окружающей очаг некроза и локальной реваскуляризации зон головного мозга, контролирующего мочеиспускание и вовлеченных в патологический процесс в острый период инсульта.

В настоящей работе представлены данные комплексного клинко-лабораторного, инструментального обследования и лечения 33 больных с дисциркуляторной энцефалопатией, имеющих функциональные нарушения акта мочеиспускания. Диагноз у обследованных нами больных устанавливался в условиях неврологического стационара на основании данных клинических и параклинических методов обследования. На этапе неврологического обследования особое внимание обращалось на состояние функции равновесия и ходьбы, наиболее часто страдающих при ДЭ. Основными дополнительными методами диагностики ДЭ явились нейровизуализационные (МРТ и КТ головного мозга) и нейропсихологические методы исследования.

Большинство обследуемых больных были пожилого и старческого возраста. Ведущим фактором риска выявленной у обследованных нами больных была артериальная гипертензия (78%), которая в большинстве случаев была причиной развития ДЭ.

Всем больным было проведено урологическое обследование, которое включало сбор анамнеза и жалоб, ведение и анализ дневника мочеиспускания, общий осмотр, проведение клинического анализа мочи, биохимических исследований крови, бактериологического исследования мочи. Суточный режим мочеиспусканий оценивали на основании ежедневного дневника, который самостоятельно велся больными под контролем врача. Дневник мочеиспусканий отражал количество и, по возможности, объем мочеиспусканий в дневное и ночное время.

В настоящее время для лечения нарушений акта мочеиспускания у больных с нейрогенными расстройствами мочеиспускания широко применяются средства фармакотерапии. По мнению ряда авторов, при-

оритетной группой лекарственных средств, применяемых в этих случаях, являются антихолинергические препараты, которые обладают разной степенью органной специфичности и избирательности в отношении М1-М5 подтипов мускариновых холинорецепторов мочевого пузыря, блокируя последние [7].

Нами изучена эффективность антихолинергического препарата тропия хлорида – Спазмекса у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, который назначали по 5 мг 3 раза в день на фоне проводимой стандартной, базисной терапии вазоактивными и нейропротективными средствами. Наблюдения проводили в течение 6 месяцев.

У всех наблюдаемых больных ДЭ отмечались расстройства мочеиспускания (100%). При характеристике клиники нарушений мочеиспусканий нами использовалась классификация, в которой представлено выделение ирритативных и обструктивных симптомов [8]. Под ирритативными понимают симптомы нарушения накопительной функции, а под обструктивными – симптомы нарушения функции опорожнения. В том случае, если у больного имеются оба вида патологических симптомов, проявления считаются смешанными.

В клинической картине у пациентов с ДЭ преобладало сочетание ирритативных симптомов: отмечалась изолированная ноктурия в 39% случаев, поллакиурия в сочетании с ноктурией у 11% больных, императивные нарушения мочеиспускания у 30% больных. Также необходимо отметить, что у подавляющего большинства больных ДЭ признаки функционального нарушения мочевого пузыря явились одним из ранних симптомов наряду с когнитивным дефицитом. По мере нарастания неврологического дефицита пациенты ДЭ отмечали ухудшение симптоматики со стороны мочевого пузыря.

Вероятнее всего в возникновении смешанной ирритативной симптоматики могут иметь определенное значение широкое применение у больных ДЭ антигипертензивных

лекарственных средств, обладающих мочегонным эффектом, а также ишемическое повреждение высших корковых центров мочеиспускания.

При изучении качества жизни вследствие нарушения мочеиспускания выявлено, что ирритативная симптоматика, особенно императивное недержание мочи доставляла наибольший дискомфорт и снижала качество жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией.

Применяемые в настоящее время средства патогенетической терапии хронических нарушений мозгового кровообращения (антигипертензивные и нейропротективные средства), стабилизируя течение основного заболевания, оказывают позитивное воздействие на многие клинические проявления неврологического дефицита, однако не оказывают заметного положительного влияния на течение функциональных расстройств мочевого пузыря. Основным видом лечения мочеиспускания является фармакотерапия, главным образом направленная на снижение сократительной активности детрузора и увеличение функциональной емкости мочевого пузыря. К наиболее часто используемым группам препаратов симптоматической терапии ирритативных симптомов нижних мочевых путей относятся антихолинергические средства, обладающие преимущественно действием на периферический отдел нервной системы. Принято считать, что в основе нарушений функции мочевого пузыря лежит нарушение регуляции сократительной активности гладких миоцитов мочевого пузыря, что проявляется детрузорной гиперактивностью в виде непроизвольных сокращений детрузора. Предполагают, что ведущим механизмом детрузорной гиперактивности является активация мускариновых М3 рецепторов, расположенных на гладких миоцитах детрузора. Однако в последние годы появились данные о том, что в патогенезе нейрогенных расстройств мочеиспускания играют роль не только М3 рецепторы детрузора, но также и другие типы мускариновых рецепторов, расположенных не только в детрузоре, но и

на клетках уротелия и в субуротелиальном пространстве [9].

Антихолинергические средства рассматриваются в настоящее время в качестве препаратов первой линии в лечении симптомов нижних мочевых путей. Однако ни один из традиционно применяемых препаратов (оксибутинин, пропантелин и др.) не отвечает в полной мере современным требованиям, часто вызывают побочные эффекты, что ограничивает их применение, особенно у геронтологических больных. Поэтому представляет интерес изучение у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения с симптомами нижних мочевых путей новых антихолинергических средств: Спазмекса (троспия хлорид), не проникающего через гематоэнцефалический барьер. Подтверждением эффективности троспия хлорида в лечении больных с нейрогенными нарушениями мочевого пузыря служит его длительное, более 20 лет, применение в Европе и одобрение FDA для применения в США в последние годы. Троспия хлорид обладает очевидными преимуществами: наибольшее среди всех антимускариновых препаратов сродство к M2/M3 мускариновым рецепторам, отсутствие метаболизма в печени и конкуренции с другими лекарственными средствами, слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер и невысокая частота центральных побочных эффектов, высокая концентрация в моче, позволяющая модулировать активность холинергических механизмов уротелия и субуротелиальных структур [10].

В результате проведенного в нашем исследовании лечения троспия хлоридом (Спазмексом) у 74% больных в течение первых 4 недель приема препарата (5 мг 3 раза в сутки) эффективность была расценена как хорошая и у 8% больных – как удовлетворительная. Исчезновение или уменьшение ирритативных симптомов у больных с положительными результатами лечения отмечалось через 2-2,5 недели приема Спазмекса и сохранялось на протяжении дальнейшего лечения в течение 24 недель. У 2 больных отмечалась сухость во рту, которая прекратилась самостоя-

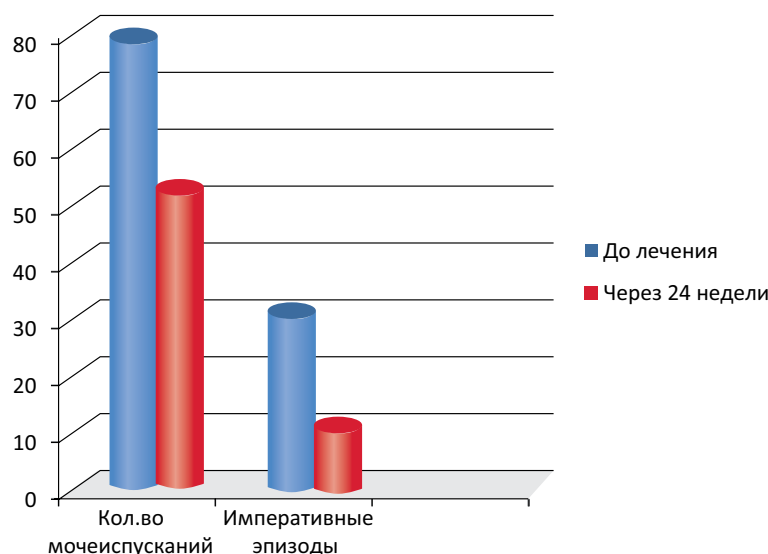


Рисунок 1. Динамика количества мочеиспусканий в сутки и императивных позывов у больных ДЭ в результате лечения Спазмексом

тельно в течение 1-й недели приема препарата. В связи с недостаточным эффектом 3 больным доза Спазмекса через 4 недели лечения была увеличена до 15 мг 3 раза в сутки. Через 2 недели у этих больных отмечено уменьшение ирритативной симптоматики, и результат лечения расценен как хороший.

Таким образом, при применении Спазмекса в дозе от 15 мг до 45 мг/сутки, хороший результат отмечен у 74% пациентов, удовлетворительный – у 8%, и у 3 больных потребовалось увеличение дозы препарата до 45 мг/сутки. Применение высоких доз препарата не сопровождалось появлением побочных эффектов.

У подавляющего большинства больных, принимающих Спазмекс в дозе 15 мг/сутки, улучшение состояния сопровождалось снижением количества мочеиспусканий в сутки на 26,3%. Количество императивных позывов уменьшилось на 21% (рис. 1).

Оценка влияния Спазмекса на качество жизни пролеченных нами больных показала, что прием препарата в течение первых 4 недель у 74% больных позволил уменьшить значение индекса и улучшить качество жизни.

Таким образом, результаты лечения больных ДЭ с нарушением функции мочевого пузыря показали, что применение троспия хлорида (Спазмекс) способствовало уменьшению частоты мочеиспускания и

степени выраженности позыва на мочеиспускание, частоты ночных мочеиспусканий, частоты эпизодов неудержания мочи. Лечебный эффект развивался постепенно в течение первых 2-х недель приема.

Таким образом, основываясь на результатах проведенного исследования, можно заключить, что при неврологическом обследовании больных хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга необходимо обращать особое внимание на состояние функции мочеиспускания, нарушения которых значительно ухудшают качество жизни и течение заболевания.

Антагонист мускариновых рецепторов троспия хлорид (Спазмекс) является высокоэффективным и хорошо переносимым средством лечения функциональных нарушений мочевого пузыря у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Благодаря своей химической структуре препарат не вызывает развития побочных эффектов со стороны ЦНС, что позволяет рекомендовать его применение у пожилых больных. Хорошая переносимость высоких доз препарата дает возможность подобрать дозы препарата индивидуально, не опасаясь развития побочных эффектов, что позволяет достигнуть высокого качества жизни таких больных.

Список литературы находится в редакции

Троспия хлорид



РЕШЕНИЕ ДЕЛИКАТНОЙ ПРОБЛЕМЫ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

Показания к применению

Идиопатическая или нейрогенная гиперактивность детрузора (с поллакиурией, императивными позывами на мочеиспускание и недержанием мочи)

Способ применения и дозы:

Таблетки принимают внутрь до еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Взрослым и детям от 12 лет тропсия хлорид назначают индивидуально, в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания.

При идиопатической гиперактивности детрузора тропсия хлорид назначают внутрь по 15 мг 2-3 раза в сутки (30-45 мг/сут). При суточной дозе 45 мг также допустимо принимать по 30 мг утром и 15 мг вечером.

При нейрогенной гиперактивности детрузора тропсия хлорид назначают по 20 мг 2 раза в сутки утром и вечером (40 мг/сут). Максимальная суточная доза – 135 мг. В среднем, продолжительность лечения составляет 2-3 месяца. После исчезновения симптоматики рекомендуется проведение противорецидивного лечения в течение 2-4 недель. При необходимости более длительной терапии, вопрос о продолжении лечения рассматривается врачом каждые 3 месяца. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-30 мл/мин/1,73 м²) суточная доза тропсия хлорида не должна превышать 20 мг.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу (тропсия хлориду) или к другим компонентам препарата, механический стеноз желудочно-кишечного тракта, хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), токсический мегаколон, задержка мочи, вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы или стеноза уретры, закрытоугольная глаукома, аритмия, тахикардия, миастения, почечная недостаточность, требующая диализа (клиренс креатинина <10 мл/мин/1,73 м²), беременность и период лактации, детский возраст до 12 лет.

Побочные действия

- сухость во рту, диспепсия, запор, боли в животе, тошнота.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении тропсия хлорид с амантадином, хинидином, трициклическими антидепрессантами, блокаторами гистаминовых H1-рецепторов, дигопиридом усиливается антихолинергический эффект. При совместном применении с бета-адреномиметиками отмечается усиление тахикардии.

При совместном применении с метоклопрамидом отмечается ослабление терапевтического действия последнего.

Особые указания

До начала терапии препаратом Спазмекс® необходимо исключить органические причины поллакиурии и недержания мочи, такие как сердечная или почечная недостаточность, полидипсия, опухоли мочевыводящих путей. При нарушении функции сфинктера уретры или детрузора должно быть обеспечено полное освобождение мочевого пузыря путем катетеризации.

Применение в педиатрии

Учитывая недостаточность данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте до 12 лет.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию



Спазмекс®

тропия хлорид

15 мг

**30 таблеток,
покрытых пленочной оболочкой**

Состав: одна таблетка содержит активное вещество: 15 мг тропсия хлорида, вспомогательные вещества: титана диоксид E171 и др.

Производитель:
Др.Р.Пфлегер Химическая фабрика ГмбХ
96045 Бамберг, Германия

PK-LC-5-N017988

Эксклюзивный
дистрибьютор

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Ступенчатая терапия НПВП острого болевого синдрома в пояснично– крестцовой области



Алексеев В.В.

Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии
им. И.М. Сеченова, г. Москва

Боль в пояснично–крестцовом отделе позвоночника (ПКБ) – наиболее распространенный болевой синдром, что является актуальной медицинской проблемой, поскольку встречается в своем эпизодическом или остром проявлении практически у каждого человека в трудоспособном возрасте после 40 лет.

В неврологии среди болевых синдромов ПКБ занимают лидирующее положение. Эпидемиологические исследования показали, что в России 35–90% взрослого населения имело на протяжении своей жизни хотя бы один эпизод болей в спине. Наибольшая их частота приходится на 3–5-е десятилетие жизни. В развитых зарубежных странах 60–80% населения испытывает ПКБ в течение жизни и примерно 2–5% населения требует медицинской помощи или временное отстранение от работы. Ежегодное обращение по поводу ПКБ колеблется от 15 до 45%, из которых 5% представляет дебют ПКБ. При этом около 52% пациентов, имевших острые ПКБ, не консультировались с медицинскими специалистами, а 70% пациентов имели ПКБ продолжительностью меньше чем две недели [10, 20, 21].

Показано, что большему риску возникновения болей в спине в возрасте от 25 до 49 лет подвержены люди, связанные с управлением автомашинами, ди-

намическим физическим трудом (плотники–строители) и офисные работники. Анализ некоторых социальных, индивидуальных и профессиональных факторов показал, что существует связь между болями в спине, уровнем образования, недостатком физической активности, интенсивностью курения и частотой наклонов и подъемов тяжестей во время работы [7]. Имеются доказательные исследования, свидетельствующие о том, что в процессе перехода острой ПКБ в хроническую большее значение имеют психосоциальные факторы, чем медицинские.

В пределах понимания механизмов, лежащих в основе ПКБ, клинически выделяют специфическую, неспецифическую и радикулярную боль.

Специфическая боль определяется в тех случаях, когда ПКБ является симптомом определенной нозологической формы, которая нередко угрожает дальнейшему здоровью или жизни пациента.

Радикулярная – возникает при вовлечении в патологический процесс корешка спинного мозга. Радикулярная боль отличается большей интенсивностью, дистальным (периферическим) распространением, ограничением пределами корешка и условиями, которые ее вызывают. Механизм этой боли заключается в искривлении, растяжении, раздражении или сдавливании корешка спинномозгового нерва. Почти всегда распространение боли происходит в направлении от центральной части спины (от позвоночника) к какому-либо участку нижней конечности. Кашель, чиханье или напряжение относятся к характерным факторам, усиливающим боль. Таким же действием обладает любое движение, которое вызывает растяжение нерва или увеличение давления спинномозговой жидкости.

Среди структурных повреждений, вызывающих ПКБ с радикулярным компонентом, можно выделить: грыжи пульпозного

ядра; узкий позвоночный канал (стеноз центрального канала, стеноз латерального канала); нестабильность вследствие дисковой (дегенерации межпозвоночного диска) или экстрадисковой (фасеточных суставов, спондилолистеза) патологии. Клинически перечисленные факторы позволяют выделить компрессионную радикулопатию, прогрессирующее поражение которой приводит к инвалидизации, ухудшающей качество жизни пациентов [1].

Неспецифической рассматривается острая боль, при которой точный диагноз серьезного заболевания (травма, опухоль и др.) или поражения корешка спинного мозга выявить не удастся. Исследования показывают, что имеется явная диссоциация между клиническими симптомами ПКБ и степенью выраженности патологических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника, контролируемой методами нейровизуализации, позволяющая примерно 85% острых ПКБ смело расценивать как неспецифические [19]. То есть в большинстве случаев определенный этиологический диагноз или патологический процесс установить невозможно. Хотя соблазн приписать острую ПКБ «дегенерации межпозвоночного диска» или «артриту фасеточного сустава» велик, их присутствие в клинически асимптомных случаях ставит под сомнение их абсолютное патогенетическое значение. При этом известно, что распространенность дегенерации диска увеличивается с возрастом, а возникновение и сопутствующая дезадаптация при острых ПКБ имеют пик распространенности в возрастном диапазоне 35-55 лет, т.е. середину наиболее работоспособного возраста [18, 26]. Так, у асимптомных обследованных в возрасте от 25 до 39 лет более чем в 35% случаев, а в группе старше 60 лет в 100% случаев по данным МРТ выявлялись протрузии дисков, по крайней мере, на одном уровне. Асимптомные грыжи дисков по данным КТ,

МРТ, миелографии встречаются в 30-40% случаев [27].

Известно также подразделение на первичные и вторичные ПКБ. *Первичные* обусловлены дистрофическими и функциональными изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата позвоночника (дугоотростчатые суставы, межпозвоночные диски, фасции, мышцы, сухожилия, связки) с возможным вовлечением смежных структур (корешок, нерв). Все остальные варианты ПКБ относятся ко *вторичным*, причинами которых могут быть врожденные аномалии (люмбализация, сакролизация, сегментарная нестабильность в рамках врожденной гипермобильности или коллагенопатии), травмы (переломы позвонков), артриты (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит и др.) и отраженные боли при заболеваниях органов брюшной полости и мочеполовых органов.

Как вариант используется, условно говоря, причинное подразделение на *вертеброгенные* и *невертеброгенные* ПКБ. К первым относится болевой синдром, обусловленный патологическими и функциональными изменениями позвоночных двигательных сегментов. К невертеброгенным – миофасциальный болевой синдром, психогенные ПКБ и отраженные боли при заболеваниях органов брюшной полости и мочеполовых органов [14].

Опираясь на клинко-физиологические представления, следует признать, что в нормальных условиях человек не ощущает боль в силу гармоничного равновесия между ноцицептивной (проводящей болевую афферентацию) и антиноцицептивной (подавляющей болевую афферентацию, не выходящую по интенсивности за физиологически допустимые пределы) системами. Такое равновесие может быть нарушено за счет кратковременной, но интенсивной или умеренной, но длительной ноцицептивной афферентации. Реже обсужда-

ется возможность недостаточности антиноцицептивной системы, когда физиологически нормальная ноцицептивная афферентация начинает восприниматься как болевая. Таким образом, в нормальных условиях существует гармоничное взаимоотношение между интенсивностью стимула и ответной реакцией на него на всех уровнях организации болевой системы.

Временной аспект нарушения такого равновесия между ноцицептивной и антиноцицептивной системами позволяет выделить транзиторную, острую и хроническую боль.

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

Острая боль – необходимый биологический приспособительный сигнал о текущем, начинающемся или уже произошедшем повреждении. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенным болевым раздражением поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов или нарушением функции гладкой мускулатуры внутренних органов без повреждения тканей. Длительность острой боли ограничивается временем восстановления поврежденных тканей.

Хроническая боль рассматривается как «...боль, которая

продолжается сверх нормального периода заживления». На практике это может занимать несколько недель или больше шести месяцев. К хроническим болям можно отнести и повторяющиеся болевые состояния (невралгии, головные боли различного генеза и др.). Дело, однако, заключается не столько во временных различиях, сколько в качественно различающихся нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. Главное в том, что острая боль всегда симптом, а хроническая боль может стать по существу самостоятельной болезнью.

При этом в большинстве случаев несвоевременное и неадекватное лечение острой боли трансформирует ее в хроническую. Понятно, что и терапевтическая тактика при устранении острой и хронической боли имеет существенные особенности [23].

Длительные повторяющиеся повреждающие воздействия, характерные для острой боли, часто приводят к изменению функционального состояния (повышенной реактивности) болевой системы, что дает начало ее патофизиологическим изменениям. С этой точки зрения выделяют ноцицептивную, невропатическую и психогенную боль.

Ноцицептивная боль возникает при любом повреждении ткани, вызывающем возбуждение периферических болевых рецепторов и специфических соматических или висцеральных афферентных волокон. Ноцицептивная боль имеет сигнальное значение, как правило, транзиторная или острая, болевой раздражитель очевиден, боль обычно четко локализована и хорошо описывается больными. Исключение составляют висцеральные боли и отраженные боли. Для ноцицептивной боли характерен быстрый регресс после назначения короткого курса болеутоля-

ющих средств, в том числе наркотических анальгетиков.

Невропатическая боль обусловлена повреждением или изменением состояния соматосенсорной (спинального и/или церебрального отделов) системы, не несет защитной функции, может развиваться и сохраняться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя. Проявляется в виде ряда характерных признаков, часто плохо локализована и сопровождается различными нарушениями поверхностной чувствительности: гипералгией (интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении либо соседних и даже отдаленных зон); аллодинией (возникновение болевых ощущений при воздействии неболевых, различных по модальности раздражителей); гиперпатией (выраженная реакция на повторные болевые воздействия с сохранением ощущения сильной боли после прекращения болевой стимуляции); болевой анестезией (ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности). Невропатическая боль мало восприимчива к морфину и другим опиатам в обычных анальгетических дозах, что свидетельствует об отличии ее механизмов от ноцицептивной боли [28].

Психогенные боли могут существовать в отсутствие какого-либо органического поражения, которое позволило бы объяснить ее выраженность и связанные с ней функциональные нарушения. Однако надо четко представлять, что формирование психогенной боли является конечным звеном патофизиологического вовлечения различных отделов нервной системы в трансмиссии боли начиная с ноцицептивной, а затем и невропатической. И лишь индивидуальные особенности позволяют задержать процесс на уровне ноцицептивной боли или ускорить формирование

психогенной. Вопрос о существовании болей исключительно психогенного происхождения, является дискуссионным. Психогенные боли могут быть одним из множества нарушений в клинической картине маскированной депрессии или соматоформных расстройств. Любое хроническое заболевание или недомогание, сопровождающееся болью, влияет на эмоции и поведение личности. Боль часто ведет к появлению тревожности и напряженности, которые, в свою очередь, сами усиливают восприятие боли. В частности, необоснованный страх движения у пациента с хронической болью в спине рождает понятие «кинезиофобия». У пациентов, страдающих ею, отмечается скованность, замедленность, избыточная осторожность при движениях и другие двигательные ограничения. Как правило, кинезиофобия связана не столько с болью, сколько со страхом нанести себе повреждение и спровоцировать обострение болезни. Пациенты, страдающие кинезиофобией, часто не могут наклониться вперед, опасаясь «смещения позвонков» и «сдавления корешков», полностью избегают положения сидя и стараются постоянно «держат спину прямой», а также выполняют ритуальные действия при одевании, раздевании, перемене положения тела. Основной целью такого ограничительного поведения больных является максимально возможное ограничение движений для предотвращения повреждения позвоночника. Такое поведение, если оно продолжается длительное время, ведет в свою очередь к гипотрофии мышц от бездействия. Поэтому попытки увеличить физическую активность в этом случае нередко приводят к нарастанию интенсивности боли из-за большей нагрузки на детренированные мышцы, что при отсутствии разъяснений со стороны врача может приводить к усилению

страха перед физической активностью.

Зачастую хронизация боли формирует патологическую форму социальной адаптации, обозначаемой как болевое поведение. То есть совокупность форм вербальной (словесной) и невербальной коммуникации, необходимой для сообщения окружающим о том, что индивид испытывает боль. Действия, составляющие болевое поведение, не осознаны и обычно включают манеру речи, стоны, мимические, жестикуляционные, позные проявления, избыточный прием анальгетиков, обращение за медицинской помощью, прекращение работы. Роль психологических факторов в формировании ощущения боли возрастает по мере трансформации острой боли в хроническую, при этом значение ноцицептивной импульсации, сопровождающей тканевое повреждение, становится менее значительным.

Известно, что в подавляющем большинстве случаев острая боль в пояснично-крестцовой области является доброкачественным самоограничивающимся состоянием, что оправдывает ведение этой группы пациентов врачами общей практики без привлечения узких специалистов и проведения минимально необходимого (обычно клинического) обследования. Более того, согласно международным стандартам, если у пациента с ПКБ при анализе анамнестических данных и результатов клинического обследования не выявляются «угрожающие симптомы», либо признаки радикулопатии, то необходимость проведения лабораторно-инструментальных методов обследования теряет актуальность. К «угрожающим симптомам» при ПКБ относятся:

- возраст дебюта ПКБ после 50 лет;
- серьезная травма позвоночника в анамнезе;
- онкологический анамнез;
- снижение веса без видимых причин;

- повышение температуры тела, сопровождающее ПКБ, выше 37,8°C;
- выявление симптомов неврологического дефицита;
- подозрение на анкилозирующий спондилит;
- злоупотребление медикаментами или алкоголем;
- лечение кортикостероидами;
- отсутствие улучшения ПКБ более 1 месяца;
- поиск материальной компенсации.

Наиболее часто в клинической практике при ПКБ встречаются рефлекторные болевые синдромы (около 90% больных с болями в спине) [4, 11, 12].

Они обусловлены раздражением рецепторов фиброзного кольца, мышечно-суставных структур позвоночника, как правило, не сопровождаются неврологическим дефектом, но могут присутствовать и в картине корешковых поражений. Достаточно рано развивается локализованный мышечный спазм, представляющий собой защитный физиологический феномен, повышающий болевой порог и ограничивающий подвижность заинтересованного отдела позвоночника (формирование физиологического корсета). При этом часто именно спазмированные мышцы становятся вторичным источником боли, который запускает порочный круг мышечный спазм-боль, сохраняющийся в течение длительного времени и способствующий формированию миофасциального болевого синдрома (МБС).

Возможный механизм образования и поддержания МБС – это пролонгированное (эксцентрическое) рефлекторное сокращение мышцы, ведущее к разрывам саркоплазматического ретикулула и высвобождению в межклеточное пространство кальция, который вызывает скольжение волокон миозина и актина без участия нейрогенного воздействия. В результате возникает локальное

мышечное сокращение, которое сопровождается высоким потреблением кислорода и вызывает гипоксию. Гипоксия следует за снижением концентрации внутриклеточной АТФ, которая требуется как энергетический источник кальциевому насосу, вслед за которой наступает локальная ишемия, сопровождающаяся выбросом брадикинина и других вазоактивных воспалительных субстанций, те в свою очередь, активизируют и/или сенситизируют ноцицепторы мышечной ткани [24].

Помимо повреждения мышечной ткани, предрасполагающими факторами являются также длительное неправильное положение тела (антифизиологические позы), например, при длительной работе за компьютером. Роль перечисленных выше предрасполагающих факторов в развитии заболевания еще более возрастает, если у пациента имеются нарушения питания или обмена веществ, анатомические структурные несоответствия (асимметрия длины ног или тазового кольца) или сопутствующие психологические или поведенческие проблемы.

Эти факторы, в свою очередь, запускают очень сложные и еще не до конца изученные нейрофизиологические механизмы формирования ощущения боли. Ноцицептивная афферентация при ПКБ может исходить из любого анатомического образования позвоночника в результате выброса альгогенных соединений (ионы водорода и калия, серотонин, гистамин, простагландины, брадикинин, субстанция Р) в межклеточную жидкость, окружающую ноцицепторы. Эти вещества играют ключевую роль в формировании боли, обусловленной повреждением, ишемией и воспалением.

Кроме прямого возбуждающего действия на мембраны ноцицепторов, имеется не прямой механизм, связанный с нарушением локальной микроциркуляции. Повышенная проника-

РЕКОМЕНДАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА



Рисунок. Схема ступенчатой терапии острой неспецифической ПМК

мость капилляров способствует экстравазации таких активных веществ, как кинины плазмы и серотонин. Это, в свою очередь, нарушает физиологическую и химическую среду вокруг ноцицепторов и усиливает их возбуждение. Продолжающийся выброс медиаторов воспаления может вызывать длительную импульсацию с развитием сенситизации ноцицептивных нейронов и формированием вторичной гипералгезии поврежденной ткани, способствующей хронизации патологического процесса [9].

Повышение чувствительности первичного ноцицептора в пораженной периферической ткани приводит к повышению активности нейронов, посылающих импульсацию в спинной мозг и ЦНС. Наряду с этим в очаге нейрогенного воспаления может генерироваться спонтанная электрическая активность, обуславливающая стойкий болевой синдром. Таким мощным индуктором болевой чувствительности являются провоспалительные компоненты: брадикинины, гистамин, нейрокинины, оксид азота, которые обычно обнаруживаются в очаге воспаления.

Простагландины сами по себе не являются модераторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, а их накопление коррелирует с развитием интенсивности воспаления и гипералгезией. Простагландины как бы опосредуют вовлечение «спящих» ноцицепторов в про-

цесс формирования вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации. Понятия вторичной гипералгезии, периферической и центральной сенситизации по сути отражают патофизиологические механизмы хронизации болевого синдрома, CI за которыми стоит целый каскад нейрофизиологических и нейрхимических превращений, обеспечивающих поддержание этого состояния.

С тех пор как было установлено значение ЦОГ-2 в каскаде превращения арахидоновой кислоты в провоспалительные простагландины, интерес к ее роли в развитии болевого стимула и снижении боли при подавлении ЦОГ-2 существенно возрос. Специальные исследования показали, что активность ЦОГ-2 в развитии гипералгезий, действительно, играет большую роль. Показано, что ЦОГ-2 может индуцироваться в спинном мозге после развития периферического воспаления, а селективные ингибиторы ЦОГ-2, непосредственно воздействующие на поясничный отдел спинного мозга, прекращают воспалительную гипералгезию. При воспалительной реакции на периферии в спинномозговой жидкости повышается уровень простагландинов, которые проявляют чрезвычайную чувствительность к ингибции ЦОГ-2 [9].

Таким образом, длительно продолжающаяся боль периферического происхождения может быть причиной дисфункции цен-

тральных механизмов болевой трансмиссии, что обуславливает необходимость максимально эффективного устранения периферической боли. То есть важно четко представлять, что несвоевременное и неадекватное лечение острой ПМК может стать основой для ее трансформации в хроническую.

Терапия болевых синдромов вообще и ПМК в частности предусматривает определение и устранение источника или причины, вызвавшей боль, определение степени вовлечения различных отделов нервной системы в формирование болевого ощущения и снятие или подавление острой боли. Поэтому, исходя из общих принципов терапии болевых синдромов, в первую очередь воздействие оказывается на ее источник, рецепторы и периферические волокна, а затем на задние рога спинного мозга, проводящие системы боли, мотивационно-аффективную сферу и регуляцию поведения, т.е. на все уровни организации болевой системы.

Лечение острых ПМК, подразумевает применение нескольких основных классов препаратов: простых или комбинированных анальгетиков, нестероидных или стероидных противовоспалительных средств, миорелаксантов. Медикаментозной терапией первого ряда в этом перечне являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [15, 25].

НПВП относятся к числу наиболее часто применяемых в прак-

НАЙЗ®

ЖИЗНЬ В ДВИЖЕНИИ

Нимесулид

Таблетки для приема внутрь 100мг №20



- Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие
- Препятствует разрушению хрящевой ткани
- Селективный конкурентный ингибитор циклооксигеназы-2
- Хорошо проникает в кислую среду очага воспаления, синовиальную жидкость

Показания к применению:

- лечение острой боли
- симптоматическое лечение болевого синдрома при остеоартрите
- первичная дисменорея



НАЙЗ®

ЖИЗНЬ В ДВИЖЕНИИ

Нимесулид

Таблетки для приема внутрь 100мг №20

Международное непатентованное название:
Нимесулид

Лекарственная форма:

таблетки для приема внутрь 100 мг №20

Показания к применению

- лечение острой боли
- симптоматическое лечение болевого синдрома при остеоартрите
- первичная дисменорея.

Способ применения и дозы

Взрослым: внутрь по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых - 400 мг. Продолжительность курса лечения не более 5 дней. Таблетки принимают с достаточным количеством воды предпочтительно до еды.

Побочные эффекты

- изжога, тошнота, боли в желудке; в отдельных случаях – дегтеобразный стул, мелена, связанные с кровотечениями и эрозивно-язвенными поражениями в ЖКТ
- головная боль, головокружение, сонливость
- кожная сыпь, эритема, крапивница, бронхоспазм, возможно развитие синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла, а также анафилактических реакций
- олигурия, скопление жидкости в организме, местные или системные отеки; в отдельных случаях – точечные и поверхностные кровоизлияния в кожу (пурпура), в исключительных случаях сопровождающиеся тромбоцитопенией

Противопоказания

- гиперчувствительность к нимесулиду
- реакции гиперчувствительности (бронхоспазм, ринит, крапивница) к аспирину или другому НПВП, «аспириновая» астма
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения), кровотечения из желудочно-кишечного тракта
- тяжелые нарушения свертывающей системы крови, цереброваскулярные кровоизлияния или любые иные состояния, сопровождающиеся кровотечением
- тяжелая сердечная недостаточность
- гепатотоксические реакции на применение препарата в анамнезе
- нарушения функции печени
- выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина – менее 30 мл/мин)
- беременность и кормление грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

 DR. REDDY'S

- повышенная температура и гриппоподобные симптомы.

Лекарственные взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении нимесулида со следующими препаратами (ввиду конкурентного взаимодействия препаратов за связь с белками плазмы): дигоксином; фенитоином и препаратами лития; диуретиками и гипотензивными средствами; другими НПВП; циклоспорином; метотрексатом и противодиабетическими средствами.

Повышенная антикоагулянтная активность отмечалась у некоторых пациентов при совместном применении нимесулида и варфарина.

Особые указания

Препарат не рекомендуется применять в качестве жаропонижающего средства. При повышении температуры тела и появлении гриппоподобных симптомов у больных, получающих нимесулид, следует прекратить прием препарата.

Для снижения риска развития побочных эффектов необходимо применять препарат в минимальной эффективной дозе с наименьшей продолжительностью курса лечения. Если состояние больного не улучшается, лечение необходимо прекратить.

Применение у больных с нарушенной функцией печени

У пациентов с выраженными нарушениями функции печени нарушается метаболизм нимесулида, снижается клиренс и увеличивается концентрация нимесулида в крови, что может приводить к аккумуляции препарата. Также имеются сообщения о возникших на фоне приема нимесулида нарушениях функции печени, от умеренно выраженных до тяжелых, в том числе и с летальным исходом. Таким образом, нимесулид не рекомендуется для использования у пациентов с патологией печени.

При появлении у больных, принимающих нимесулид, симптомов, указывающих на повреждение печени (например, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, повышенная утомляемость, темная моча), или аномальных результатов функциональных печеночных проб, препарат следует отменить. Таким больным не рекомендуется назначать нимесулид в дальнейшем.

Во время лечения нимесулидом рекомендуется избегать одновременного применения гепатотоксических препаратов, анальгетиков, других НПВП и употребления алкоголя.

Применение у больных с нарушенной функцией почек

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина – менее 30 мл/мин), поскольку у таких больных увеличивается период полувыведения нимесулида.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты, деятельность которых требует повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, должны быть предупреждены о возможности возникновения сонливости или головокружений.



Представительство Компании «Д-р Редди's Laboratories Лимитед» в Республике Казахстан
050057, г. Алматы, ул. Джандосова, 21, п/я 7, телефон: +7 727 3941294, 3941305

Перед применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению.
Отпускается по рецепту врача

РК ПО-3-№013862 от 24 апреля 2009
Генеральный представитель в Республике Казахстан
с 2009 года

тической медицине лекарственных препаратов. Известно, что препараты этой группы регулярно используют в своей работе более 80% врачей различных специальностей [22].

НПВП представляют собой гетерогенную группу, в которую входят не менее ста наименований, относящихся к нескольким основным химическим группам (производные салициловой, индоловой, пропионовой, гетероарилуксусной, эноликоковой кислот). К сожалению, «химическая» классификация мало полезна для прогнозирования как клинической эффективности, так и выраженности различных побочных эффектов препаратов. Непрерывающиеся исследования в области синтеза новых НПВП связаны именно с неудовлетворенностью критерием отношения риск/польза при их использовании. В целом, количество пациентов, у которых отмечаются побочные эффекты, достигает порой 25%, в то время как у 5% пациентов могут развиваться опасные для жизни осложнения [8].

Механизм действия НПВП состоит в ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простагланцинов и тромбоксанов. В настоящее время выделены два изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 является структурным ферментом, постоянно присутствующим в большинстве тканей, участвуя в регуляции множества физиологических процессов. ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не присутствует, ее экспрессия увеличивается на фоне воспаления, приводя к повышению уровня провоспалительных субстанций [8].

Поскольку задачей терапии острых неспецифических ПКБ является в первую очередь купирование боли, она ориентирована на препараты группы НПВП с максимально эффективным отношением риск/польза при ступенчатом их применении [17], из которых в

настоящее время особого внимания заслуживает последовательное применение Кеторола и Найза.

Терапевтический потенциал **Кеторола (кеторолак)** доказан для всех областей ургентной анальгезии. По результатам серии рандомизированных контролируемых исследований, Кеторол в режиме монотерапии по своему эффекту сопоставим с небольшими дозами «жестких» опиоидов. Его действие связано с подавлением активности циклооксигеназы, фермента, регулирующего синтез простагландинов, простагланцинов, тромбоксана А₂ из арахидоновой кислоты. Кеторолак подавляет активность обеих форм циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Он не действует на опиатные рецепторы, поэтому не вызывает побочных реакций со стороны ЦНС, угнетения дыхания и пареза гладкой мускулатуры. По степени анальгезии он превосходит другие НПВП и входит в число препаратов первой линии для кратковременного лечения выраженной боли [2]. Препарат быстро всасывается, обладает высокой биодоступностью (80-100%), связывается с белками плазмы на 90-99%, подвергается печеночному метаболизму, выводится почками (90%) и кишечником (6%). После приема внутрь 10 мг эффект развивается через 10-60 минут, после внутримышечного введения 30 мг – через 15 минут. Продолжительность действия препарата – 6-10 часов. Однако ввиду высокого риска осложнений, типичных для НПВП, срок рекомендованного его применения ограничен 5 днями. В таком режиме, как показали исследования, интенсивность болевого синдрома к 3-му дню лечения снижается на 66%, к 5-му – на 82% [6, 13]. Сходные данные получены и в других исследованиях [3].

Найз (нимесулид) по своим фармакологическим свойствам относится к группе селективных НПВП ЦОГ-2 ингибиторов. Его обезболивающее и противовоспалительное действие хорошо дока-

зано в терапии патологии мягких тканей ревматического характера, остром подагрическом артрите, ПКБ. Причем в ряде работ продемонстрировано преимущество Найз перед другими НПВП по быстродействию и выраженности анальгетического эффекта [6]. Частота ЖКТ-осложнений при его применении значительно ниже, чем при использовании неселективных НПВП. Дискуссионным остается вопрос о гепатотоксичности препарата. Однако известно, что в России несмотря на многолетний опыт использования не было документировано ни одного эпизода печеночной недостаточности, связанной с приемом Найз [5], тогда как эффективность ступенчатой терапии (см. рисунок) оказалась достаточно результативной [13].

Эффективность лечения ПКБ повышается при внимательном и индивидуальном подходе к регуляции длительности применения каждого из НПВП, а также сочетанном применении ступенчатой терапии НПВП со средствами, уменьшающими спазм мышц: постизометрической релаксацией, массажем, миорелаксантами, блоками триггерных зон с местными анестетиками (новокаином, лидокаином), при которых отмечается повышение устойчивости клеточной мембраны к деполаризующему действию ионов калия, ограничивается повышенная ионная проницаемость [11]. Тем не менее, большое разнообразие видов и механизмов ПКБ даже при аналогичном характере боли иногда реально ориентируют на необходимость индивидуальной комплексной терапии, которая будет зависеть от конкретной клинической картины и психологических особенностей пациента, порой требующих расширить терапевтический диапазон в сторону различного рода психотерапевтических методов, лечебной гимнастики и др.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии», 4/2010

для лечения острой боли

КЕТОРОЛ®
КЕТОРОЛАК



Зачем гадать?

ЖИВИТЕ СУЛЬБОЙ

Показания к применению

- купирование болей в послеоперационном периоде (в том числе в стоматологии)
- купирование болей в мышцах и суставах
- посттравматический болевой синдром
- почечная колика

Способ применения

Таблетки

По 10 мг каждые 4-6 часов. Суточная доза не должна превышать 40 мг. Курс лечения 7 дней.

Раствор для внутримышечного введения

30 мг/мл 1 мл У больных моложе 65 лет однократная доза составляет 60 мг. Максимальная разовая доза – 60 мг. Максимальная суточная доза не должна превышать 120 мг. Терапия не должна превышать 5 дней. У больных в возрасте 65 лет и старше, а также у больных с нарушенной функцией почек и/или с массой тела меньше 50 кг однократная рекомендованная доза составляет 30 мг. Максимальная суточная доза для этих больных не должна превышать 60 мг.

Побочные действия

боль, головокружение, сонливость, отеки лица, голеней, лодыжек, пальцев, ступней, увеличение массы тела, боли и дискомфорт в области живота, анорексия, запор, диарея, диспепсия, отрыжка, метеоризм, тошнота, рвота, стоматит, эзофагит, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, крапивница.

Противопоказания

повышенная чувствительность к кеторолу, аспирину или к другим НПВС, «аспиринная» астма, ангионевротический отек, гиповолемия, дегидратация, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, пептические язвы, гипокоагуляция, в том числе гемофилия, печеночная, почечная недостаточность, геморрагический инсульт, кровотечения, в том числе после операции, нарушение кроветворения, пред- и операционный период, из-за высокого риска кровотечения, хронические боли, беременность и период лактации, детский и подростковый возраст до 16 лет

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение кеторола с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВС, препаратами кальция, глюкокортикоидами, этанолом, кортикотропином может привести к образованию язв желудочно-кишечного тракта и развитию желудочно-кишечных кровотечений. Совместное применение с парацетамолом повышает нефротоксичность, с метотрексатом – гепато- и нефротоксичность. Одновременное назначение кеторола и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего. Одновременный прием кеторола и пробенецида противопоказан. При комбинировании с опиоидными анальгетиками, дозы последних могут быть существенно уменьшены. Совместное назначение с вальпроатом натрия вызывает нарушение агрегации тромбоцитов. При одновременном приеме с фуросемидом кеторол снижает мочегонное действие фуросемида примерно на 20%. Раствор для инъекций не следует смешивать в одном шприце с морфина сульфатом, прометазинном и гидроксизинном из-за выпадения осадка. Одновременное назначение кеторола и пентоксифиллина может усилить риск развития кровотечений. При одновременном применении с ингибиторами АПФ кеторол увеличивает риск нарушения функции почек.

Особые указания

Кеторол® нельзя вводить эпидурально и внутрь оболочек спинного мозга. Поскольку НПВС снижают агрегацию тромбоцитов, необходимо назначать кеторол с осторожностью больным с нарушением свертывающей системы крови. При приеме кеторола возможно повышение уровня печеночных трансаминаз. Кеторол® необходимо назначать коротким курсом лечения больным с заболеваниями печени. Кеторол® назначается больным с нарушенной функцией почек с осторожностью под контролем анализов мочи. При назначении кеторола рекомендуется избегать выполнения работ, требующих повышенного внимания и быстрой реакции.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию.

Регистрационные удостоверения: Раствор для внутримышечного введения РК-ЛС-5 №003763 от 26.12.2011
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой РК-ЛС-5 №003763 от 12.12.2011
Разрешение на рекламу №3850 от 20.11.2012.



для лечения острой боли 
КЕТОРОЛ[®]
КЕТОРОЛАК

- Ингибирует синтез простагландинов
- Не угнетает дыхания
- Не обладает седативным эффектом
- Не вызывает лекарственной зависимости



Вертеброгенная шейная радикулопатия



Левин О.С., Макотрова Т.А.

Российская Медицинская Академия Последипломного Образования, г. Москва

В течение года боль в шее отмечают примерно 20–40% взрослых, при этом в течение жизни хотя бы однократный эпизод боли в шее возникает у двух третей взрослого населения. Боль в шее, служащая поводом для обращения к врачу, периодически возникает у 10–12% пожилых, а примерно у 5% лиц в популяции наблюдается более или менее длительная утрата трудоспособности, связанная с болью в шее. Хотя частота всех вариантов боли в шее у женщин в 1,5–2 раза выше, чем у мужчин, заболеваемость шейной радикулопатией у мужчин выше, чем у женщин (соответственно 107 на 100 000 и 63 на 100 000 в год) [3, 5, 8, 20].

Этиология

Наиболее частыми причинами вертеброгенной шейной радикулопатии являются грыжа межпозвонковых дисков и шейный спондилез. В целом роль грыжи дисков при поражении шейных корешков менее значительна, чем при поражении пояснично-крестцовых корешков. Как и на поясничном уровне, выделяют:

- медиальные межпозвонковые грыжи, которые могут быть причиной компрессии спинного мозга, но сравнительно редко вызывают болевой синдром;
- латеральные межпозвонковые грыжи, направленные в сторону межпозвонкового отверстия и способные компримировать спинномозговой корешок, приводя к интенсивному болевому синдрому.

Чаще всего грыжи диска являются на уровнях C₅-C₆ и C₆-C₇, способствуя поражению соответственно корешков C₆ и C₇. Шейный спондилез включает артроз и гипертрофию межпозвонковых (фасеточных) суставов, формирование «унковертебральных суставов», равномерное выпячивание межпозвонковых дисков, гипертрофию

связок, формирование остеофитов, воспалительное поражение перипартикулярных тканей. Все эти изменения не только могут быть источником боли, но и способны вызвать сужение межпозвонковых отверстий или позвоночного канала, приводя к компрессии спинномозгового корешка, спинального ганглия или спинного мозга [9, 18, 19].

Патогенез болевого синдрома при радикулопатии

В развитии боли при вертеброгенной радикулопатии ключевую роль могут играть два фактора, которые связаны друг с другом: механическая компрессия корешка и/или спинномозгового ганглия и воспалительные изменения в периневральной ткани, которые запускаются внедрением диска в эпидуральное пространство и воздействием материала, высвобождаемого из пульпозного ядра [4, 7]. Развитие воспалительных изменений в компримированном корешке может быть опосредовано выделением фосфолипазы A₂, оксида азота, простагландина E₂, фактора некроза опухоли α, интерлейкинов и т.д. Нельзя исключить то, что воспалительные процессы

запускает иммунная реакция, которая в свою очередь инициирована контактом двух чужеродных тканей (диск, периневральная ткань), в норме не контактирующих друг с другом. Итогом являются раздражения нервных волокон, нарушение микроциркуляции, интра- и экстра-невральный отек, изменение нейрофизиологических характеристик корешка или блокада проведения по нему, аксональная дегенерация и повреждение шванновских клеток. Именно в результате воспаления нервные волокна корешков могут становиться чувствительными к механическому воздействию [9, 21].

Корешковый синдром часто сопровождается формированием на периферии (в мышцах шеи, плечевого пояса, руки) болезненных и триггерных точек, которые могут играть самостоятельную роль в поддержании болевого синдрома [18].

Болевой синдром при вертеброгенной радикулопатии носит смешанный характер. **Ноцицептивный механизм** связан с раздражением ноцицепторов в наружных слоях поврежденного диска и окружающих его тканях, в том числе твердой мозговой оболочке, а также в спазмированных мышцах. **Невропатический компонент** болевого

синдрома связан с повреждением и раздражением нервных волокон корешка вследствие его компрессии, воспаления, отека, ишемии, демиелинизации и аксональной дегенерации [6, 10].

Клиническая картина

Корешковый синдром прежде всего характеризуется иррадиацией боли в дистальную зону дерматома, иннервируемого пораженным корешком, нередко она также распространяется в лопатку, затылок, межлопаточную область, плечевой пояс, по передней поверхности грудной клетки. При радикулопатии корешковая боль сопровождается другими признаками дисфункции корешка в виде нарушений чувствительности (ощущение онемения, парестезии, дизестезии, аллодиния, гиперпатия, гипералгезия) в соответствующем дерматоме, выпадения глубоких рефлексов, мышечной слабости [5, 9, 16].

Вертеброгенная шейная радикулопатия чаще всего начинается (вне связи с четкими провоцирующими факторами) с возникающей в утреннее время боли в шее с иррадиацией в руку. Боль может развиваться как остро, так и подостро. Характерным симптомом является также ощущение скованности в мышцах шеи. Зона иррадиации боли и выявления симптомов корешковой дисфункции зависит от локализации поражения. В целом ощущение онемения является в 50-80% случаев, слабость мышц – примерно в трети случаев, изменение рефлексов – в 70% случаев. При осмотре отмечаются ограничение подвижности шейного отдела и напряжение шейных мышц [9, 19, 20].

Поражение корешка C_7 наблюдается примерно в 60% случаев шейной радикулопатии, чаще всего в связи с грыжей диска C_6-C_7 . Поражение этого корешка вызывает боль по задней поверхности предплечья. Нарушения чувствительности локализуются в области III и IV пальцев кисти. Парез в первую очередь захватывает трехглавую мышцу, но могут пострадать передняя зубчатая, большая грудная, широчайшая мышца спины, круглый пронатор, лучевой сгибатель кисти, длинный и короткий лучевые разгибатели кисти и раз-

гибатель пальцев. Один из наиболее надежных признаков поражения корешка – снижение рефлекса с трехглавой мышцы плеча.

Поражение корешка C_6 наблюдается примерно в 20-25% случаев шейной радикулопатии и чаще всего бывает следствием грыжи диска C_5-C_6 . Радикулопатия C_6 проявляется болью по наружному краю плеча и заднелатеральной поверхности предплечья до I-II пальцев. Нарушения чувствительности выявляются по латеральной поверхности кисти, особенно в области I и II пальцев. Парез в первую очередь может затронуть двуглавую мышцу плеча, значительно реже страдают передняя зубчатая мышцы, круглый пронатор, лучевой сгибатель кисти, плечелучевая мышца, длинный лучевой разгибатель кисти, супинатор и короткий лучевой разгибатель кисти. Надежный признак поражения корешка – снижение рефлексов с двуглавой мышцы плеча и плечелучевой мышцы.

Поражение корешка C_8 отмечается примерно в 10% случаев шейной радикулопатии и чаще вызвано грыжей диска C_7-T_1 . Оно проявляется болью по медиальной поверхности плеча и предплечья. Расстройства чувствительности в этом случае чаще всего выявляются по медиальной поверхности кисти и мизинца. Парез может захватить поверхностный сгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца, глубокий сгибатель I-IV пальцев, квадратный пронатор, короткую мышцу, отводящую большой палец, мышцу, противопоставляющую большой палец, все червеобразные мышцы, локтевой сгибатель кисти, мышцу, отводящую мизинец, мышцу, противопоставляющую мизинец, сгибатель мизинца, межкостные мышцы, мышцу, приводящую большой палец, разгибатель мизинца, локтевой разгибатель кисти, длинную мышцу, отводящую большой палец, короткий и длинный разгибатели большого пальца и разгибатель указательного пальца. В целом слабость мышц кисти наблюдается только при поражении корешка C_8 . Может снижаться рефлекс со сгибателей пальцев. Из-за поражения симпатических волокон, следующих

к верхнему шейному ганглию, возможен ипсилатеральный синдром Горнера.

Поражение корешка C_5 отмечается примерно в 5% случаев шейной радикулопатии и чаще всего вызвано грыжей диска C_4-C_5 . Оно проявляется болью в шее, надплечье и по передней поверхности верхней части плеча. Нарушения чувствительности выявляются по наружной поверхности плеча. Парез может затронуть мышцу, поднимающую лопатку, ромбовидные мышцы, переднюю зубчатую, надостную, подостную, дельтовидную, двуглавую и плечелучевую мышцы, которые могут вовлекаться в различных комбинациях. Возможно ослабление рефлексов с двуглавой мышцы плеча и плечелучевой мышцы. Признаки поражения различных шейных корешков представлены в таблице 1.

Следует учитывать, что слабость разгибателей и сгибателей кисти не позволяет дифференцировать поражение корешков C_6 , C_7 и C_8 . Задние корешки соседних шейных сегментов часто соединяются интрадуральными коммуникативными волокнами. Особенно постоянны связи между задним корешком и вышележащим шейным сегментом [2]. В связи с этим возможна ошибочная локализация уровня поражения на один сегмент выше, чем на самом деле.

Боль при грыже диска усиливается при повышении давления в эпидуральном пространстве (при кашле, чиханье, натуживании, сдавлении яремных вен). Боль в шее и руке с типичной иррадиацией (а иногда и с появлением парестезий) возникает или усиливается при вращении головы в сторону с ее запрокидыванием и осевой нагрузкой на нее (симптом Шпурлинга), иногда при сгибании шеи и наклоне головы в сторону, но облегчается при тракции головы или помещении руки за голову (за счет расширения межпозвонкового отверстия). Чувствительность теста Шпурлинга, тракции и приема с заведением руки за голову составляет 40-50%, а их специфичность для шейной радикулопатии достигает 90-100%.

В отличие от грыжи диска при спондилезе чаще страдают верхнешейные (C_2-C_4), преимуществен-

РЕКОМЕНДАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА

но задние, а не передние корешки (поэтому реже отмечаются двигательные нарушения), боль обычно усиливается при разгибании, а не при сгибании, прогноз менее благоприятен. Поражение верхних шейных корешков возможно также при ревматоидном артрите, патологии атланта-аксиального сочленения.

Боль при поражении верхних шейных корешков может иррадиировать в затылочную, височную и периорбитальную область, в шею и надплечье. При поражении корешка C_2 боль локализуется в затылочной области от большого затылочного отверстия до макушки, при поражении корешка C_3 – в области ушной раковины, сосцевидного отростка, угла нижней челюсти, наружной части затылка. Боль при поражении корешка C_4 иррадирует преимущественно в шею и надплечье, при поражении этого корешка нарушения чувствительности могут отмечаться на боковой поверхности шеи.

Дополнительные методы исследования

Рентгенография шейного отдела может выявить снижение высоты межпозвонковых дисков, склероз

замыкательных пластин, гипертрофию суставных отростков, остеофиты, неравномерное сужение позвоночного канала. На косых снимках может быть обнаружено сужение межпозвонковых отверстий. Однако выявление рентгенологических признаков дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника чаще всего не имеет клинического значения, так как их можно обнаружить у подавляющего большинства лиц зрелого и пожилого возраста. Основная цель рентгенографии шейного отдела – исключить такие причины боли, как опухоль, спондилит или остеопороз.

Наличие грыжи диска, стеноза корешкового канала на соответствующем уровне или иной причины компрессии корешка может быть установлено при помощи нейровизуализации. Верифицировать грыжу диска можно с помощью компьютерной томографии (КТ) и особенно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). В то же время КТ лучше выявляет стеноз межпозвонкового отверстия, остеофиты, оссификацию задней продольной связки. Однако при интерпретации данных визуализации

важно учитывать, что примерно у 2/3 лиц, никогда не испытывавших боли, эти методы исследования выявляют те или иные изменения в позвоночнике, нередко на нескольких уровнях. У 57% обследованных, не имеющих боли в шее, обнаруживаются грыжа диска, в 26% случаев – стеноз позвоночного канала, у 7% – нейровизуализационные признаки сдавления спинного мозга. В связи с этим важно оценивать соотношения клинических и нейровизуализационных данных [6, 11]. МРТ шейного отдела абсолютно показана лишь при планировании оперативного вмешательства (обычно не ранее 6 нед.), наличии признаков сдавления спинного мозга, а также при подозрении на инфекционное, опухолевое, воспалительное поражение позвоночника.

Данные электронейромиографии (ЭНМГ) редко имеют практическую значимость при вертеброгенной радикулопатии, но иногда важны в дифференциальной диагностике с поражением периферического нерва или сплетения. Скорость проведения возбуждения по двигательным волокнам у пациентов с радикулопатией обычно остается нормаль-

Таблица 1. Признаки поражения нижних шейных и верхнего грудного спинномозговых корешков

| Корешки Признаки | C_5 | C_6 | C_7 | C_8 | T_1 |
|-----------------------------------|--|---|---|--|--|
| Локализация боли | Наружная поверхность плеча, медиальная часть лопатки | Боковая поверхность предплечья и кисти, I–II пальцы | Задняя поверхность плеча и предплечья до II–III пальцев | Внутренняя поверхность предплечья, кисти до IV–V пальцев | Внутренняя поверхность плеча и предплечья, подмышечная область |
| Снижение чувствительности | Верхняя часть наружной поверхности плеча (над дельтовидной мышцей) | I–II пальцы, боковая поверхность кисти и предплечья | I–III пальцы, задняя поверхность кисти и предплечья | IV–V пальцы, внутренняя поверхность кисти и предплечья | Внутренняя поверхность плеча и верхней части предплечья, подмышечная впадина |
| Сниженный рефлекс | Рефлекс с двуглавой мышцы | Рефлекс с двуглавой мышцы | Рефлекс с трехглавой мышцы | Нет | Нет |
| Парез | Отведение и наружная ротация плеча, частично – сгибание предплечья | Сгибание и внутренняя ротация предплечья, частично – разгибание кисти | Разгибание плеча, разгибание кисти и пальцев, частично – сгибание кисти | Сгибание и разведение пальцев | Разведение пальцев |
| Возможная локализация грыжи диска | C_4 – C_5 | C_5 – C_6 | C_6 – C_7 | C_7 – T_1 | T_1 – T_2 |

ной даже при выявлении слабости в пораженном миотоме, так как только часть волокон в пределах нерва оказывается поврежденной. Если поражено более 50% двигательных аксонов, отмечается снижение амплитуды М-ответа в мышцах, иннервируемых пораженным корешком. Для вертеброгенной радикулопатии особенно характерно отсутствие F-волн при нормальной амплитуде М-ответа с соответствующей мышцы. Скорость проведения по чувствительным волокнам при радикулопатии также остается нормальной, поскольку поражение корешка (в отличие от поражения нерва или сплетения) происходит проксимальнее спинномозгового ганглия. Некоторую ценность в дифференциации радикулопатии и поражении периферических нервов имеют данные игольчатой электромиографии (ЭМГ). Например, для радикулопатии С₇ характерны признаки денервации в трехглавой мышце плеча, тогда как соседние мышцы, иннервирующиеся из прилежащих сегментов (например, двуглавая мышца плеча, иннервируемая корешком С₆, и разгибатель указательного пальца, иннервируемый корешком С₈), остаются интактными.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз требует ответа на 4 ключевых вопроса:

- имеет ли боль скелетно-мышечный характер или связана с вовлечением невралгических структур (то есть имеет невропатический компонент),
- если боль носит невропатический характер, связана ли она с поражением корешка, сплетения или периферического нерва,
- если боль связана с поражением корешка, являются ли ее причиной дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника или иной патологический процесс,
- имеются ли у пациентов в дополнение к признакам поражения корешка симптомы вовлечения спинного мозга.

Боль в шее и руке, связанная с поражением спинномозгового кореш-

ка или других невралгических структур, прежде всего характеризуется особыми дескрипторами боли, указывающими на ее возможный невропатический характер (боль может носить острый пароксизмальный пронизывающий характер либо бывает стойкой жгучей, зудящей, холодной, иногда глубокой и ноющей, может сопровождаться ощущением прохождения тока и парестезиями). Кроме того, она локализуется в зоне иннервации соответствующей структуры (при поражении корешка – в зоне дерматома) и сопровождается изменением чувствительности (по типу гипестезии, гипералгезии, аллодинии, гиперпатии) в этой же зоне. Боль в шее, не иррадирующая в руку, а также боль в плечевом поясе и проксимальном отделе руки не характерна для шейной радикулопатии. Боль в руке, не сопровождающаяся изменением чувствительности и другими неврологическими симптомами, чаще бывает обусловлена поражением суставных и мягких тканей (артрозами, энтезопатиями, плечелопаточной периаартропатией, миофасциальным синдромом и др.), сосудов верхних конечностей, а также соматическими заболеваниями, вызывающими отраженные боли (например, стенокардией).

Боль при поражении межпозвоноковых суставов преимущественно ощущается в проекции вовлеченного сустава, но может распространяться диффузно вследствие мультисегментарной иннервации. Нередко (но не всегда) она усиливается при разгибании, но главным критерием ее связи с патологией сустава служит исчезновение боли после его блокады. Следует учитывать, что боль, связанная с патологией межпозвоноковых суставов, а также с формированием миофасциальных зон в некоторых мышцах (например, лестничных или лопаточных), может имитировать корешковую боль (псевдордикулярная боль). Боль в руке, сочетающаяся с нарушением чувствительности, парезом, амиотрофией и/или вегетативно-трофическими нарушениями, может быть связана с поражением плечевого сплетения, компрессионными невропатиями, рефлекторной симпатической дистрофией. Неред-

кими причинами поражения плечевого сплетения, например, могут быть синдром верхней апертуры грудной клетки и невралгическая амиотрофия, которые могут имитировать проявления шейной радикулопатии.

Более редкими причинами шейной радикулопатии бывают опоясывающий герпес, сахарный диабет, экстра- и интраспинальные опухоли, васкулиты, саркоидоз, которые могут быть исключены при тщательном общем и неврологическом осмотре, но иногда лишь с помощью дополнительных методов исследования. Например, первичная опухоль спинномозгового нерва может проявляться корешковой болью, однако она обычно возникает на фоне выраженной утраты чувствительности в соответствующем дерматоме. Корешки С₈ и Т₁ редко вовлекаются при дегенеративно-дистрофическом поражении позвоночника, поэтому при выявлении их поражения следует в первую очередь исключать рак верхушки легкого (особенно при наличии на стороне поражения синдрома Горнера).

О сдавлении спинного мозга и развитии спондилогенной шейной миелопатии могут свидетельствовать парезы и нарушения чувствительности по проводниковому типу в руках и ногах, оживление сухожильных рефлексов и спастичность в нижних конечностях, патологические кистевые и стопные рефлексы, тазовые нарушения, симптом Лермитта (ощущение прохождения тока по позвоночнику и ногам при сгибании шеи).

Течение и прогноз

Прогноз в целом благоприятный – в большинстве случаев происходит полное восстановление, которое, однако, может затягиваться на несколько месяцев. Неблагоприятными факторами служат пожилой возраст, длительная статическая или физическая нагрузка или хлыстовая травма, курение, аномалии развития (узкий позвоночный канал, аномалия Клиппеля-Фейля), соматоформные расстройства. Рецидив в течение первых двух лет наблюдается у 32% пациентов. При 5-летнем наблюдении у 90% пациентов развивается стойкая или почти стойкая ремиссия [20].

Общие принципы лечения

У подавляющего большинства пациентов с дискогенной шейной радикулопатией на фоне консервативной терапии удается достичь существенного ослабления и регресса болевого синдрома [11]. Основой консервативной терапии радикулопатии, как и других вариантов боли в спине, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые оказывают как анальгезирующее, так и важное с точки зрения механизмов развития болевого синдрома противовоспалительное действие. НПВП должны применяться с первых часов развития заболевания, при интенсивной боли предпочтительнее их парентеральное введение. Для НПВП характерен относительно высокий риск таких побочных эффектов, как диспепсия, желудочно-кишечные кровотечения, нарушение функции печени, головная боль, дисфункция почек и т.д.

Следует отметить индивидуальную чувствительность больных к НПВП, в связи с этим при неэффективности оптимальных терапевтических доз одного из препаратов в течение нескольких дней может быть испробован другой препарат. В целом длительность применения одного препарата не должна превышать 10-14 дней. При назначении неселективных НПВП (независимо от пути введения) целесообразно назначение ингибитора протонной помпы.

При интенсивных болях возможно добавление к НПВП трамадола в дозе до 300 мг/сут. или комбинации трамадола и парацетамола. Облигатным компонентом лечения должен быть также короткий (7-10 дней) курс миорелаксантов.

Кортикостероиды – наиболее эффективное средство подавления воспалительной реакции, которая может участвовать в развитии болевого синдрома. Как и при пояснично-крестцовой радикулопатии, предпочтительнее их эпидуральное введение, особенно трансфораминальное, создающее наиболее высокую локальную концентрацию препарата. Эпидурально предпочтительно вводить кортикостероиды, образующие депо в месте введения

– например, бетаметазон, как правило, в одном шприце с местным анестетиком (к примеру, 0,5% раствором новокаина) [13, 17]. Однако учитывая техническую сложность этой манипуляции, которая обязательно должна проводиться под флуороскопическим контролем, представляется целесообразным проведение короткого курса кортикостероидов, вводимых внутрь или парентерально (например, 60-80 мг/сут. преднизолона в течение 7-10 дней с последующей быстрой отменой препарата).

Учитывая важность невропатического компонента боли, представляется целесообразным введение в лечебный комплекс препаратов, ослабляющих невропатическую боль: антидепрессантов, антиконвульсантов, лидокаина, опиоидов (прежде всего трамадола). Вместе с тем убедительных доказательств эффективности антиконвульсантов и антидепрессантов как в остром периоде радикулопатии, так и у пациентов с хронической радикулопатией нет. Более того, в недавнем и пока неопубликованном исследовании показана неэффективность у пациентов с хронической радикулопатией прегабалина [23]. Тем не менее, при раннем применении этих групп препаратов возможно ускорение регресса болевого синдрома [6].

Одним из потенциальных резервов повышения эффективности консервативной терапии радикулопатии может быть применение **витаминов группы В**. Антиноцицептивный и противовоспалительный эффекты витаминов группы В подтверждены экспериментально на моделях химически и термически индуцируемой боли [14]. Показано, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов и таламуса [16]. Экспериментально обнаружено также, что комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина и серотонина – главных антиноцицептивных нейромедиаторов. Кроме того, за счет повышения синтеза протеинов под действием витаминов группы В могут создаваться ус-

ловия для более успешной регенерации нервных волокон [14].

Выдвинуто также предположение, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов [14]. На лабораторных моделях боли показано, что витамины группы В способны потенцировать эффекты анальгетиков, что снижает необходимые для адекватного обезболивания дозы и длительность введения НПВП и делает лечение более безопасным [16]. Эффект комплекса витаминов группы В был подтвержден в серии клинических испытаний [14, 16].

Мы провели исследование эффективности комплекса витаминов В (в форме препарата **Мильгамма**, «Вёрваг Фарма», Германия) у пациентов с дискогенной радикулопатией [6]. Исследование носило проспективный характер и позволяло оценить как краткосрочный, так и долгосрочный эффекты препарата. 38 пациентов были разделены на 2 группы, в одной из которых Мильгамма была назначена в комбинации с НПВП (диклофенаком), а в другой проводилась лишь терапия диклофенаком. Между группами не было достоверных различий по возрасту, полу, длительности заболевания и обострения, интенсивности болевого синдрома. **В 1-й группе Мильгамма в течение 10 дней применялась внутримышечно по 1 ампуле ежедневно** (в 1 ампуле содержится 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина и 20 мг лидокаина), **а далее назначалась внутрь по 1 таблетке** (1 таблетка Мильгаммы композитум содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина) **3 раза/сут. в течение 14 дней**. Одновременно пациентам был назначен диклофенак, который в первые 10 дней вводился внутримышечно в фиксированной дозе (75 мг/сут.), а далее назначался внутрь по потребности.

Во 2-й группе лечение ограничивалось применением диклофенака, который в первые 10 дней также вводился внутримышечно в фикси-

МИЛЬГАММА

НЕЙРОТРОПНЫЙ КОМПЛЕКС

НОВАЯ ФОРМА

2 формы выпуска:

№5 (5 ампул), **№10** (10 ампул)

B₆ (100 мг)

Участвует в синтезе
ключевых нейромедиаторов.
Обеспечивает синаптическую
передачу

B₁₂ (1 мг)

Участвует в синтезе
миелиновой оболочки.
Обладает анальгетическим
действием

Лидокаин (20 мг)

Безболезненные инъекции

B₁ (100 мг)

Обеспечивает аксональный
транспорт.
Участвует в синтезе АТФ

- Улучшает функциональное состояние нервных волокон
- Безболезненные инъекции
- Применяется в 27 странах мира



МИЛЬГАММА

Регистрационное удостоверение РК-ПС-5-№015640

Международное непатентованное название: Нет

Лекарственная форма: Раствор для внутримышечных инъекций

Состав и форма выпуска: В 1 мл раствора содержится: активные вещества: тиамина гидрохлорид 50 мг, пиридоксина гидрохлорид 50 мг, цианокобаламин 0.5 мг; вспомогательные вещества: лидокаина гидрохлорид 10 мг, спирт бензиловый 20 мг, натрия полифосфат, калия гексафосфат (III), натрия гидроксид, вода для инъекций.

По 2 мл в ампулах коричневого гидролитического стекла типа I. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из ПВХ. По 1 или 2 контурной ячейковой упаковке из ПВХ.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика: Нейротропные витамины группы «В» оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы. Тиамин играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамина пирофосфат) и АТФ (аденозина трифосфат). Пиридоксин участвует в метаболизме протеина и частично, в метаболизме углеводов и жиров. Физиологической функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нейромышечную и сердечно-сосудистую систему. При дефиците витамина В₆ широко распространенное состояние дефицита быстро купируется после введения этих витаминов. Цианокобаламин участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты.

Показания к применению:

В составе комплексной терапии:
- невралия
- неврит, парез лицевого нерва, ретробульбарный неврит

- ганглиониты (включая опоясывающий лишай)
- плексопатия, нейропатия и полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.)
- ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп
- неврологические проявления остеохондроза позвоночника: радикулопатия, люмбаго, люмбагия, мышечно-тонические синдромы.

Способ применения и дозы:

В случаях выраженного болевого синдрома лечение целесообразно начинать с внутримышечного введения (глубоко) 2,0 мл ежедневно в течение 5-10 дней с переходом в дальнейшем либо на прием внутрь, либо на более редкие инъекции 2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель с возможным продолжением терапии лекарственной формой для приема внутрь. Максимальная разовая доза: 2,0 мл. Максимальная суточная доза: 2,0 мл. Кратность введения: один раз в сутки.

Побочные действия

- аллергические реакции в виде зуда, крапивницы, затрудненного дыхания, отека Квинке; - анафилактический шок;
- тахикардия;
- угревая сыпь;
- потливость.

Противопоказания:

- индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения сердечной проводимости;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность и период лактации.

Лекарственное взаимодействие:

Витамин В₆:

Тиамин полностью разрушается в растворах, содержащих сульфиты. Другие витамины инактивируются в присутствии продуктов распада витамина В₆. Тиамин несовместим с окисляющими веществами, хлоридом ртути, йодидом, карбонатом, ацетатом, танниновой кислотой, железом аммоний-цитратом, а также фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой и метабисульфитом. Медь ускоряет разрушение тиамина; кроме того, тиамин утрачивает свое действие при увеличении значений pH (более pH 3).

Витамин В₁₂:

Леводопа снижает эффект терапевтических доз витамина В₁₂. Также может происходить взаимодействие витамина В₁₂ с циклосерином, Д-пеницилламином, эпинефрином, норэпинефрином, сульфонидами, которое снижает эффект пиридоксина.

Витамин В₁:

Цианокобаламин может усиливать аллергические реакции, вызванные тиамином.

Особые указания:

В случаях очень быстрого введения препарата могут возникнуть головокружение, аритмия, судороги.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами: Не требуется соблюдения особых мер предосторожности.

Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 15°C, в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения: 2 года. Не применять по истечении срока годности.



Представительство «Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» в Казахстане и Средней Азии

Тел./факс: +7 (727) 311 67 79; 311 67 99

рованной дозе (75 мг/сут.), а далее также назначался внутрь по потребности. Физиотерапевтические методы, рефлексотерапия, массаж или мануальная терапия в первые 24 дня исследования не применялись. Оценка состояния пациентов проводилась с помощью шкалы общего клинического впечатления, шкалы боли в спине (ШБС), шкалы вертебрального синдрома (ШВС), шкалы невропатической боли в 10-й и 24-й дни. Кроме того, через 3 и 6 мес. состояние оценивалось путем телефонного интервью с помощью специально разработанного опросника.

К концу первой фазы исследования (24-й день) отмечены достоверные различия в пользу комбинации Мильгаммы с диклофенаком (снижение суммарной оценки по ШБС по сравнению с исходным уровнем при комбинированной терапии составило 49 против 43% в группе сравнения, в которой вводился только диклофенак). На фоне комбинированной терапии, включавшей Мильгамму, отмечено более быстрое снижение по следующим пунктам шкалы ШБС: спонтанная боль в ногах, ограничение способности к передвижению и повседневная активность. Кроме того, было показано, что только на фоне комбинированной терапии достоверно уменьшились по сравнению с исходным уровнем такие характеристики боли, как интенсивность, острота, переносимость. Кроме того, отмечено более значительное увеличение угла подъема выпрямленной ноги, а также способности удерживать на весу обе ноги.

По данным шкалы общего клинического впечатления на фоне применения комбинированной терапии, включающей Мильгамму, значительный эффект отмечен у 25% пациентов (против 10% в группе сравнения), удовлетворительный (умеренный эффект) – у 41% пациентов (против 24%), минимальное улучшение – у 17% (против 41%), отсутствие улучшения – у 17% (против 25%). На эффективность терапии не влияли возраст, исходная интенсивность и длительность боли, наличие симптомов выпадения, выраженность вертебрального синдрома.

Как показало телефонное интервью, спустя 3 мес. болевой синдром в пояснице и/или ноге отсутствовал или был минимальным у 63% пациентов, которым проводилась комбинированная терапия, и лишь у 50% пациентов группы сравнения. У 19% пациентов 1-й группы и 36% пациентов 2-й группы сохранялись выраженный болевой синдром и ограничение двигательной активности. У 3 пациентов 1-й группы и 2 пациентов 2-й группы в связи со стойким интенсивным болевым синдромом проведено оперативное вмешательство. Опрос пациентов через 6 мес. не выявил достоверных различий между группами ни по частоте, ни по средней интенсивности основных клинических проявлений радикулопатии. В ходе исследования отмечена высокая безопасность Мильгаммы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что **Мильгамма может потенцировать обезболивающий эффект НПВП и способствовать более быстрому регрессу болевого синдрома при вертеброгенной радикулопатии**, эффективно воздействуя на невропатический компонент боли. При этом добавление к 10-дневному курсу внутримышечного введения Мильгаммы 14-дневного курса перорального приема таблеток Мильгаммы композитум может способствовать более полному проявлению терапевтического потенциала препарата не только в краткосрочной, но и в среднесрочной перспективе.

В остром периоде показана иммобилизация шеи с помощью мягкого или полужесткого воротника (прежде всего в ночное время), срок которой должен быть ограничен несколькими днями. По данным некоторых исследований, тракция способствует регрессу болевого синдрома, однако уровень доказательности в отношении эффективности данного метода остается недостаточным [14]. Рефлексотерапия может применяться как в острой фазе, так и на более поздних этапах ведения больного.

В последующем проводятся постепенная мобилизация шеи, постизометрическая релаксация, физиотерапевтические процедуры (синусоидальные модулированные

токи, фонофорез с гидрокортизоном, массаж и др.), лечебная гимнастика [15]. В подострой и хронической фазах особенно важны физические методы лечения, прежде всего лечебная гимнастика, массаж, рефлексотерапия, бальнеотерапия. При хроническом болевом синдроме необходим комплексный психофизиологический подход, учитывающий значение как периферических, так и психологических факторов в происхождении боли. Рациональная психотерапия должна включать коррекцию представлений пациента о природе боли, объяснение плана лечебных мероприятий и важности каждого из компонентов терапии, разъяснение важности дозированной физической активности для ослабления боли, «настройку» ожиданий пациента и достижение «малых» целей, обучение приемам релаксации.

Хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство показано при симптомах сдавления спинного мозга (спондилогенной шейной миелопатии) и резко выраженном болевом синдроме (при четких признаках радикулопатии, подтверждении сдавления корешка с помощью МРТ или КТ-миелографии и неэффективности в течение 8 нед. всего арсенала консервативного лечения). По данным различных исследований, потребность в оперативном лечении возникает в 10-30% случаев шейной радикулопатии [12].

Как и при пояснично-крестцовой радикулопатии, хирургическое лечение обеспечивает более быстрый регресс болевого синдрома по сравнению с консервативной терапией, однако при сравнении долгосрочных результатов лечения (например, через 1 год) существенных различий не отмечалось. В последние годы для декомпрессии шейных корешков и спинальных ганглиев разработаны более безопасные подходы с использованием микрохирургической техники, однако позволяет ли это расширить показания к оперативному вмешательству, остается неясным [12, 16, 22].

Список литературы находится в редакции

Клинические трудности диагностики синдрома Прадера–Вилли



Гузева В.И., Бессонова Л.Б., Насеко К.А.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Детская городская больница №4, г. Санкт-Петербург

В настоящее время в неврологическом сообществе дискутируется вопрос, каким образом трактовать диагноз детский церебральный паралич (ДЦП). Что это – самостоятельное заболевание, имеющее различные формы или набор синдромов при различном поражении центральной нервной системы? С увеличением возможностей диагностики (появление высокопольной МРТ, увеличение количества методик и возможностей медико-генетического консультирования) происходит переоценка взглядов на данную проблему. С конца 80-х годов XX века значительно увеличилось количество новой генетической патологии, нарушений обмена, пороков развития головного мозга, аномалий развития мозжечка и мальформации структур головного мозга.

Картина клинических проявлений у данной группы больных укладывается в симптомокомплекс ДЦП. Уточнение этиопатогенеза возникновения заболевания имеет большое значение для решения вопроса о прогнозе течения, терапии и самое главное прогнозе для родителей о возможности рождения у них здорового ребенка. Существует мнение о том, что каждая 60-я семья имеет измененный генотип при сохраненном фенотипе. Поэтому столь важным является осторожность невролога, тщательный сбор анамнеза и внимательный осмотр больного. Представляем вашему вниманию 2 случая поздней диагностики синдрома Прадера-Вилли, несмотря на то что пациенты, о которых пойдет речь, находились под постоянным наблюдением неврологов, эндокринологов и генетиков.

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) впервые описан швейцарскими педиатрами А. Prader и Н. Willi в 1956 г. Встречается у 1 на 10 000-25 000 новорожденных. Синдром Прадера-Вилли вызывается делецией родительской копии импринтированных SNRPN гена малого ядерного рибонуклеопротеинового полипептида N и гена *pcd*, который находится рядом с кластерами мПНК: SNORD64, SNORD107, SNORD108 и двумя копиями SNORD109, 29 копией SNORD116 (HBII-85) и 48 копией SNORD115 (HBII-52). Они расположены на 15-й хромосоме в регионе 15q11-13. Это так называемый PWS/AS регион может быть потерян в результате действия одного из нескольких генетических механизмов в большинстве случаев через мутации. Другие менее распространенные механизмы включают: униотцовскую дисомию, случайные мутации, хромосом-

ные транслокации и делеции гена.

Риск рождения больного ребенка в семье, где уже есть один больной потомок, зависит от генетического механизма, который вызвал расстройство. Вероятность рождения больного ребенка составляет менее 1%, если у него наблюдается делеция гена или униотцовская дисомия, если же у ребенка мутация региона, для которого характерно явление импринтинга, то эта вероятность возрастает до 50%, в случае появления хромосомных транслокаций риск возникновения болезни у следующего ребенка составляет 25%. Для диагностики всех известных механизмов возможно использование пренатального тестирования [1]. Минимальные диагностические признаки: мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы.

Клиническая характеристика: дети с синдромом Прадера-Вилли обычно рождаются доношенными с нерезко выраженной внутриутробной гипотрофией, предлежание в 10-40% – ягодичное. Различают две фазы синдрома [2].

Сразу после рождения отмечают тяжелую мышечную гипотонию. Симптом настолько выражен, что дети не совершают спонтанных движений и даже не могут сосать. Их приходится кормить через зонд или из пипетки. Вследствие тяжелой мышечной гипотонии у них резко задерживается становление статических и локомоторных функций: они не держат голову, не сидят и т.д. Могут не вызываться или быть сниженными так называемые физиологические рефлексы новорожденных – Моро, шаговый, ползания по Бауэру и др. Также отмечают склонность к гипотермии. В эту фазу болез-

ни других симптомов синдрома может и не быть. Это служит поводом для диагностики перинатальной энцефалопатии, миопатии различного генеза или другого неврологического заболевания.

Вторая фаза болезни развивается через несколько недель, месяцев или к концу первого – началу второго года жизни. Гипотония уменьшается, развивается булимия: ребенок постоянно испытывает голод, активно ищет еду и, как следствие, у него развивается ожирение. Характерный вид имеет распределение подкожно-жировой клетчатки: больше всего ее на туловище и проксимальных отделах конечностей – бедрах, плечах. Стопы и кисти рук поэтому представляются диспропорционально маленькими. В эту фазу начинает обращать на себя внимание умственная отсталость: речь затруднена, словарный запас чрезвычайно мал [3].

Характерен гипогонадизм. Обычно у пациентов имеется также недостаточность секреции ФСГ и ЛГ, что может приводить к задержке полового созревания и недоразвитию половых желез [4].

У мальчиков наблюдается гипоплазия полового члена, у девочек – гипоплазия больших и малых половых губ.

В дальнейшем характерно развитие сахарного диабета. В биохимическом анализе крови отклонений в содержании липидов, белков, аминокислот или ферментов не выявляют [3].

Своевременная диагностика и рациональное лечение значительно улучшают прогноз заболевания. Таким детям необходим в раннем возрасте массаж, ЛФК, мониторинг изменений костно-мышечных систем, коррекция питания и когнитивных отклонений, лечение эндокринологической патологии, хирургические вмешательства.

Клинические наблюдения пациентов с синдромом Прадера-Вилли

Мальчик О. 3 года 11 мес. Родился от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, на сроке 15-16 нед, гестоза, многоводия. ОРВИ – на 20-й неделе. На 27-й неделе, по данным УЗИ – плод не растет. Роды – 2-е (1-дочь, 14 лет, здорова) со стимуляцией на 37-38-й неделе. Масса при рождении 2250 г, длина тела – 48 см. По шкале Апгар – 7/8 баллов. Состояние тяжелое, за счет неврологической симптоматики: крик слабый, диффузная мышечная гипотония, отсутствие сосательного рефлекса, брадикардия. На 6-е сутки переведен в ДГБ №1 с диагнозом задержка внутриутробного развития (ЗВУР) по диспластическому типу, синдром угнетения ЦНС, стигмы дизэмбриогенеза (низко расположенные ушные раковины, готическое небо, короткие глазные щели), двухсторонний крипторхизм. На КТ головного мозга: признаки черепно-мозговой травмы, умеренный отек головного мозга. Врожденный порок сердца (ДМЖП), НК 0. Проводилась электроэнцефалограмма в возрасте 15 дней. Заключение: признаки выраженного снижения амплитуды вызванной активности с мышц нижних конечностей на фоне снижения функциональной возбудимости нейронов поясничного утолщения с двух сторон без признаков нарушения нервно-мышечного взаимодействия. Умеренное замедление скорости проведения импульса с нижних конечностей может быть обусловлено задержкой миелинизации. Амплитуды произвольной активности с мышц верхних и нижних конечностей умеренно снижены, без достоверной асимметрии сторон. Признаков поражения нервов верхних конечностей, мотонейронов спинного мозга, первично-мышечного утолщения не выявлено. ЭНМГ данных за миопатию, спинальную амиотрофию не получено.

Выписан с диагнозом: гипоксически-травматическое поражение головного мозга. Вегетативная дисфункция. Псевдобульбарный синдром. ЗВУР по гипотрофическому типу.

В 4 мес в ДГБ №4 пациенту дано направление в медико-генетический центр (МГЦ).

Заключение МГЦ: резидуальная энцефалопатия с миопатическим компонентом.

В 2009 г. поставлен диагноз: Детский церебральный паралич. Атонически-астатическая форма. Задержка психомоторного развития (ЗПМР).

В 2011 г. оперирован по поводу правостороннего крипторхизма – полное низведение невозможно (короткий канатик), левое яичко в паховом канале, малых размеров.

Пациент консультирован генетиком по поводу задержки психомоторного развития, подозрения на синдром Прадера-Вилли, врожденную миопатию. Данные при лабораторном исследовании не подтвердились, рекомендовали повторный анализ.

Заключение эндокринолога: низкорослость смешенного генеза, крипторхизм.

В 2012 г. рекомендовано обследование в московском медико-генетическом центре (МГЦ). Первоначально в МГЦ последовал отказ в проведении медико-генетического обследования, мотивированный тем, что клинически ребенок не похож на больного с синдромом Прадера-Вилли, но родители настояли на проведении обследования.

Заключение генетика: убедительных клинических данных за врожденные миопатию и показаний для ДНК-диагностики тех форм, ДНК-диагностика которых проводится не выявлено. Проведен анализ аллельного метилирования промоторной области гена SNRPN методом метил-специфической ПЦР. Результат: отсутствие неметилированного аллеля, что характерно для синдрома Прадера-Вилли.

Мальчик Б. 5 лет. Родился от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 8-9, 28-й неделях. По данным УЗИ, на 33 нед – многоводие. Ягодичное предлежание. Роды – на 40-й неделе, плановое кесарево сечение. Тугое обвитие пуповины вокруг шеи. Масса тела при рождении – 2480 г, рост – 47 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Состояние после рождения: средней степени тяжести, крик слабый, неохотный. Мышечная гипотония, гипорефлексия. Тургор тканей снижен, подкожно-жировой слой истончен. Стигмы дизэмбриогенеза (готическое небо, низко расположенные ушные раковины). Сосательный рефлекс сохранен. В возрасте 5 дней поступает в ДГБ №4 Санкт-Петербурга с диагнозом хроническая внутриутробная гипоксия. ЗВУР по диспластическому типу. Дисплазия тазобедренных суставов. Гипоксически-ишемическое поражение нервной системы II степени, двухсторонний крипторхизм. Неоднократно давались направления в МГЦ по поводу подозрения на синдром Прадера-Вилли.

Консультация в МГЦ – кариотип 46XY нормальный. Повторная консультация: данных за наследственный синдром нет.

2008 г. данные электроэнцефалографии: признаков органического поражения мотонейронов спинного мозга и данных за миопатию не получено.

Пациенту поставлен диагноз: Детский церебральный паралич. Атонически-астатическая форма. Задержка психомоторного развития. Задержка психоречевого развития. Двусторонний крипторхизм. Рекомендовано МРТ головного мозга.

В октябре 2009 г. производилось низведение правого яичка. Осмотр эндокринологом: гипогонадизм, задержка роста, синдром Прадера-Вилли?

В январе 2010 г. проведен молекулярно-цитогенетический анализ. Результат: FISH-исследование, ishdel (15) (g 11-g11.3) (d15 SIO -) (D15 S11-)(SNRPN-) GABRB3-). Заключение: молекулярно-цитогенетический анализ проведен на лимфоцитах периферической крови пациента с использованием локус-специфических ДНК-зондов. Подтверждено наличие делеции g11-13 15 хромосомы, что соответствует диагнозу синдром Прадера-Вилли.

Заключение

Данными клиническими примерами мы хотели подчеркнуть трудности диагностики синдрома Прадера-Вилли. В обоих случаях дети наблюдались эндокринологом и неврологом, исключались

эндокринологическая и неврологическая патология. Генетики проявили формальный подход к диагностике заболевания.

Выявление синдрома Прадера-Вилли у пациентов не является основанием для наблюдения

только эндокринологом. По мере роста и развития ребенка необходим контроль и других специалистов, в том числе неврологов.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Трудный пациент», 12/2012

Клинико-терапевтические аспекты больных с мигренью



Григорова И.А., Резниченко Е.К., Куфтерина Н.С., Григоров С.Н.
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является головная боль, среди разновидностей которой важное место занимает мигрень [1, 2].

Современный этап исследования мигрени характеризуется глубоким изучением нейрофизиологических, психологических, биохимических и иммунологических аспектов патогенеза, поиском патогенетически обоснованных способов лечения и профилактики данного распространенного заболевания [3].

Известно, что дебют мигрени в 60% случаев приходится на 18-20 лет, а наиболее высокая частота приступов отмечается в возрасте 28-30 лет [4]. Актуальность мигрени у лиц молодого возраста заключается и в большом экономическом ущербе, т.к. мигренозные цефалгии нередко нарушают трудоспособность данной категории больных в расцвете творческой активности.

Существует множество работ, посвященных изучению клинико-патогенетических особенностей различных клинических вариантов мигрени [5, 6]. Однако, несмотря на имеющееся многообразие исследований, в данной проблематике остается еще целый ряд нерешенных вопросов.

В доступной нам литературе мы встретили недостаточно данных о состоянии обмена вазоактивных веществ, особенностях гемодинамических нарушений и функционального состояния головного мозга при начальных формах мигрени у молодых людей в межприступном периоде [7].

Собранные экспериментальные данные свидетельствуют об участии биогенных моноаминов и калликреин-кининовой системы крови в формировании мигренозных пароксизмов [8].

Необходимо отметить, что существенную роль в биохимизме мигрени играет серотонин [9]. При мигрени происходит, прежде всего, чрезмерное высвобождение этого медиатора из тромбоцитов, который суживает крупные артерии и вены, расширяя в то же время мелкие сосуды, как бы создавая условия для обратного тока крови – «удара» по растянутым стенкам сосудов.

В фазе головной боли наблюдается увеличение экскреции серотонина и его метаболитов с мочой и последующее снижение его содержания в плазме и центральной нервной системе. Это приводит к гипотонии церебральных сосудов, их избыточному растяжению, периваскулярному отеку, раздражению болевых рецепторов. Таким образом, развитию цефалгии способствуют снижение порога чувствительности к боли и расширение сосудов головы.

Согласно литературным данным, которые подтверждались нашими исследованиями, приступы головной боли в начале заболевания относительно редки, что указывает на необходимость изучения особенностей течения межприступного периода на начальных этапах мигрени [12].

Показаниями для назначения профилактической терапии являются [13]: а) повторяющиеся приступы мигрени, которые снижают повседневную активность, несмотря на прием купирующих средств (т.е. 2 приступа в месяц и более, которые вызывают дезадаптацию длительностью не менее 3 дней или более редкие приступы, но вызывающие более глубокую дезадаптацию); б) неэффективность, побочные эффекты или противопоказания для средств купирования головной боли; в) чрезмерное использование abortивных средств; г) специальные обстоятельства, такие как гемиплегическая мигрень или атаки с высоким риском стойкого неврологического дефекта; д) высокая частота головных болей (более 2 раз в неделю) или паттерн увеличения частоты со временем с риском развития медикаментозно-индуцированной головной боли в результате повторяющегося использования abortивных средств; е) предпочтения пациентов снизить частоту приступов мигрени. Однако если пациент перенес мигренозный инфаркт или имеется высокий риск его развития, это может рассматриваться как дополнительное

Григорова Ирина Анатольевна – заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующая кафедрой неврологии Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, академик Украинской академии наук. Председатель Харьковского научно-практического общества неврологов, наркологов и психиатров. Член специализированного ученого совета Института неврологии, психиатрии, наркологии АМН Украины. Член редакционных коллегий «Украинского неврологического журнала», «Международного неврологического журнала», «Украинского вестника психоневрологии», а также журналов «Экспериментальная биология и медицина», «Медицина сегодня и завтра».

Большинство лекарственных препаратов, используемых во время сильной головной боли (в том числе и вышеперечисленные), уменьшают выраженность симптомов мигрени, но не останавливают обусловивший ее патофизиологический процесс. Этот факт подчеркивает целесообразность приема препаратов, предназначенных специально для лечения мигрени, которые в начале приступа обеспечивают достижение полного терапевтического эффекта. Такими препаратами являются триптаны – производные серотонина и селективные агонисты 5-НТ₁/1d рецепторов. Разработку триптанов рассматривают как научный прорыв в истории борьбы с мигренью. Сегодня они признаны препаратами первого выбора для купирования мигренозных приступов [13].

Рисунок 1. Дневник головной боли

Нами было обследовано 87 пациентов женского пола в возрасте от 18 до 40 лет. Согласно критериям Международного общества по лечению головной боли у всех пациентов были диагностированы разные формы мигрени как с аурой, так и без нее. Пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли пациенты с умеренной (4-5 балла по 10-балльной оценочной шкале боли) головной болью; во вторую группу вошли пациен-

При сборе анамнеза нами отмечено, что частота приступов мигрени в начале заболевания в большинстве случаев невысока. Частота приступов мигрени без ауры выше, чем мигрени с аурой. Так, у 74% больных, страдающих мигренью с аурой, приступы мигренозных пароксизмов отмечались от 1 до 6 раз в год, в то время как у больных с мигренью без

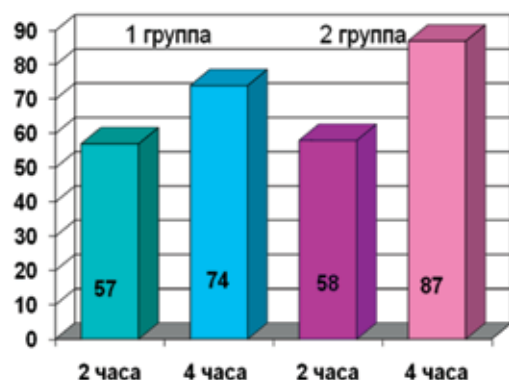


Рисунок 2. Динамика терапевтической эффективности Сумамигрена (% пациентов)

ауры такая частота приступов отмечалась у 57,2%. Причем, среди молодых людей, отмечавших частые приступы мигрени (до нескольких раз в месяц) преобладали больные с правосторонней локализацией головной боли (73%).

Продромальный период имел место у 18,7% обследованных. При мигрени без ауры предвестники приступа больные отмечали реже (16%), чем больные мигренью с аурой (22%). Из продромальных симптомов на первое место выступали ухудшение настроения и снижение работоспособности.

У большинства пациентов мигренозные пароксизмы возникали в первой половине дня (79%). Головные боли у большинства больных первой и второй группы носили пульсирующий и распирающий характер (75%).

В межприступном периоде 59% обследованных первой группы и 49% второй группы активных жалоб не предъявляли. При детальном опросе выявлено, что у всех пациентов обеих групп жалобы наиболее выражены в первую неделю после приступа мигрени. Ведущим в межприступном периоде является синдром вегетососудистой дистонии. Жалобы, связанные с желудочно-кишечным трактом, предъявляли 12% больных обеих групп, хронические заболевания ЛОР-органов имели место у 15%, патология женской половой сферы отмечалась у 21,5% женщин.

У 29% обследованных молодых пациентов первой группы и 32% второй группы обнаружена метеотропность.

Данные объективного исследования в межприступный период выявили у 19% больных первой группы и 29% второй микроневрологическую симптоматику в виде асимметрии носогубных складок (9% и 14% соответственно), незначительной разницы глазных щелей (7% и 11% соответственно), умеренной анизорефлексии на конечностях (11% и 9% соответственно), гемиптоалгии на лице, совпадающей со стороной головной боли (12% и 15% соответственно), парестезий (10% и 12% соответственно), нейро-эндокринные нарушения (10% и 15% соответственно), признаки повышенной нервно-мышечной

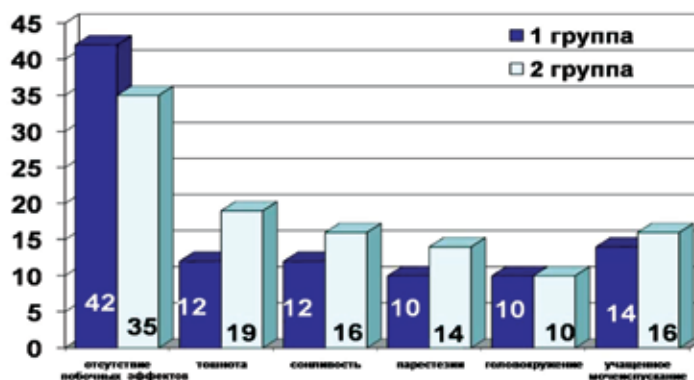


Рисунок 3. Выраженность побочных эффектов на фоне приема Сумамигрена

возбудимости (21% и 23% соответственно), признаки мышечнотонического синдрома на шейном уровне, более выраженные на стороне головной боли (32% и 26% соответственно).

На фоне проведенной терапии отмечался достоверный регресс выраженности жалоб и клинко-неврологических показателей. Сумамигрэн прерывал или значительно смягчал (на 2-3 балла) приступ мигрени на протяжении 2-х часов у 57% больных первой группы и 58% второй и на протяжении 4 часов после приема у 74% и 87% соответственно, а также эффективно уменьшал выраженность симптомов, которые сопровождали головную боль, в том числе тошноту, рвоту, звуко- и светобоязнь (рис. 2).

Большинство пациентов отмечали «мягкое» действие препарата и его безопасность, которая отмечалась в минимальном количестве побочных эффектов. У 42% и 35% соответственно, не отмечались побочные эффекты от приема Сумамигрена, у 12% и 19% была тошнота, у 12% и 16% возникала сонливость, также 10% и 14% отмечали легкие парестезии чаще в области лица и кожи волосистой части головы, 10% больных обеих групп указывали на головокружение и 14% и 16% отмечали учащение мочеиспусканий (рис. 3).

Достоверно было доказано, что раннее начало применения препарата Сумамигрэн в дозе 50 мг демонстрировало более высокие показатели эффективности устранения мигренозной головной боли. Клинический эффект

наблюдался уже через 30 минут после приема препарата у 55% пациентов.

Выводы

1. Таким образом, достижение эффективности устранения боли является важной задачей при лечении пациентов, страдающих мигренью. Люди, испытывающие эффективное устранение боли, будут удовлетворены лечением и продемонстрируют улучшение качества жизни, связанное с состоянием здоровья. Кроме того, существует гораздо меньшая вероятность, что у пациентов возникнет рецидив головной боли, а период до наступления следующего мигренозного приступа у них будет значительно более продолжительным.

2. Правильная стратегия лечения мигрени дает фармакоэкономические преимущества, поскольку более высокая эффективность и низкая частота рецидивов означают меньшее число таблеток, применяемых для лечения одного приступа.

3. Сумамигрэн отличается высокой эффективностью и высоким профилем безопасности. Препарат в дозировке 100 мг купирует приступ мигрени даже в развернутой фазе. Применение препарата Сумамигрэн на самой ранней стадии развития мигренозной головной боли в дозировке 50 мг является эффективной стратегией лечения данного заболевания.

Список литературы находится в редакции



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

07 – 11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ■ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ■ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ■ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ■ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ■ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ■ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ■ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ■ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, активные лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары. Школы для практикующих врачей. Конкурсы научных работ молодых ученых. Конкурсы студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|-------------------------|----------------------------|---|
| ■ Кардиология (аритмии) | ■ Инфекционные болезни | ■ Педиатрия (гастроэнтерология) |
| ■ Гастроэнтерология | ■ Провизор | ■ Педиатрия (догоспитальная помощь) |
| ■ Внутренние болезни | ■ Клиническая фармакология | ■ Педиатрия (кардиология) |
| ■ Дерматовенерология | ■ Психиатрия | ■ Педиатрия (антибактериальная терапия) |

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | |
|----------------------|----------------------------|
| ■ Кардиология | ■ Клиническая фармакология |
| ■ Внутренние болезни | |
| ■ Гастроэнтерология | |

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XV выпуск).

| ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ | Дата начала | Дата окончания |
|---|-------------|----------------|
| Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр. | 01. 09. 13 | 27. 12. 13 |
| Тезисы с подтверждением факта оплаты за опубликование | 01.09.13 | 16.12.13 |
| Конкурсные работы | 01. 09. 13 | 19. 01. 14 |
| Регистрационные карты | 01. 09. 13 | 01. 04. 14 |
| Заявки на участие в Выставке | 01. 09. 13 | 07. 03. 14 |

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

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

Липосом® Форте: реальность и перспективы



Туруспекова С.Т.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
кафедра неврологии ИПО, г. Алматы

Липосомы представляют собой полые частицы, содержимое которых ограничено липидной мембраной. Они относятся к обширному семейству везикулярных (пузырьковых) структур, образуемых амфифильными молекулами. За сравнительно короткий срок липосомы превратились из простой модели, имитирующей клеточные мембраны, в объект активных научных исследований и разнообразных практических применений.

Впервые на липосомы обратил внимание английский исследователь Алек Бэнгхем с коллегами в 1965 г. Выясняя роль фосфолипидов в свертывании крови, он изучал структуру коллоидных дисперсий, образующихся при набухании фосфолипидов в избытке воды. На электронных микрофотографиях он увидел слоистые частицы, удивительно похожие на мембранные структуры клетки [1]. Следующее исследование показало, что неорганические ионы, присутствующие в растворе в момент набухания фосфолипидов, входят внутрь этих частиц и удерживаются там длительное время, обмениваясь с ионами наружного раствора с очень малой скоростью [2]. Так, впервые было установлено, что фосфолипиды, являющиеся основными компонентами клеточных мембран, способны самопроизвольно образовывать в воде замкнутые мембранные оболочки. Эти оболочки захватывают в себя часть окружающего водного раствора, а образующая их фосфолипидная мембрана обладает свойствами полупроницаемого барьера, легко пропускающего воду, но препятствующего

диффузии растворенных в ней веществ. Это открытие имело огромное значение для дальнейшего развития всей мембранной биологии! Липидные частицы, описанные А. Бэнгхемом с соавторами, оказались максимально упрощенной моделью клеточных мембран. Очень скоро эти частицы, получившие название липосомы (от греч. липос – жир и сома – тельце или частица), стали объектом исследования многих ученых, занимавшихся изучением самых разных свойств биологических мембран. Как модели мембран, липосомы позволили исследовать ряд их свойств: электрическое сопротивление, проницаемость для молекул воды, для ионов и других заряженных частиц, а также для содержимого клеток. Но наибольшее внимание исследователей привлекла возможность использовать липосомы для изучения действия на мембраны витаминов, гормонов, антибиотиков и других препаратов, поскольку было обнаружено, что липосомы хорошо выполняют функцию носителей лекарств. Известно, что создать нужную концентрацию лекарственных веществ в пораженных болезнью органах,

не затрагивая остальные, – это весьма сложная проблема. Ведь каким бы способом ни вводили лекарственные препараты, они расходятся по организму более или менее равномерно. Но доставить препарат до органа-мишени должен носитель. За последние несколько лет было предпринято множество попыток для решения этой проблемы, апробировано множество соединений, и в результате выявлено, что лучшими носителями лекарств являются липосомы.

Какие же качества липосом дают им преимущества перед другими носителями лекарств?

Прежде всего, это сродство с природными мембранами клеток по химическому составу. Известно, что липиды, входящие в состав мембран, занимают от 20 до 80 процентов их массы. Поэтому при правильном подборе компонентов липосом их введение в организм не вызывает негативных реакций.

Второе важное свойство липосом – это универсальность. Благодаря полусинтетической природе можно широко варьировать их размеры, характеристики, состав поверхности. Это позволяет липосомам переносить

силь широкий круг фармакологически активных веществ: противоопухолевые и противомикробные препараты, гормоны, ферменты, вакцины, а также дополнительные источники энергии для клетки, генетический материал.

В-третьих, липосомы сравнительно легко разрушаются в организме, высвобождая доставленные вещества, но в пути следования липосомы, сами лишены свойств антигена, надежно укрывают и свой груз от контакта с иммунной системой и, стало быть, не вызывают защитных и аллергических реакций организма.

Важную роль играет также характер взаимодействия липосом с клетками. Оно может принимать разные формы: самая простая – липосомы поглощаются клеточной поверхностью. Липосомы может поглотить клетка в результате эндоцитоза и вместе с ней внутри клетки попадут те вещества, которые она доставила. Наконец, липосомы могут слиться с мембранами клеток и стать их частью. При этом могут изменяться свойства клеточных мембран: например, их вязкость и проницаемость, величина электрического заряда. Может также увеличиться или уменьшиться количество каналов, проходящих через мембраны. Таким образом, благодаря липосомам появляется новый способ направленного воздействия на клетку, который можно назвать «мембранной инженерией».

Способность липосом включать в себя самые разные вещества практически без каких-либо ограничений в отношении их химической природы, свойств и размера молекул дает поистине уникальные возможности для решения некоторых медицинских проблем.

В настоящее время, пожалуй, наиболее активно развивающееся направление практического

использования липосом – это фармакология и медицина. Известно, что многие лекарственные препараты имеют низкий терапевтический индекс. Это означает, что концентрация, в которой они оказывают лечебное действие, мало отличается от концентрации, при которой препарат становится токсичным. В других случаях лекарственный препарат при введении в организм может быстро терять активность под действием инактивирующих агентов. А включение таких препаратов в липосомы может значительно повысить их терапевтическую эффективность. С одной стороны, препарат, находящийся в липосоме, защищен ее мембраной от действия неблагоприятных факторов, с другой – та же мембрана не позволяет токсичному препарату превысить допустимую концентрацию в биологических жидкостях организма. Липосома в данном случае выполняет роль «банковской ячейки», из которой препарат высвобождается постепенно, в нужных дозах и в течение требуемого промежутка времени.

Однако ситуация с терапевтическим применением липосом не так проста, как хотелось бы. Оказалось, что липосомы недостаточно стабильны в крови и быстро выводятся из кровотока макрофагами, которые находятся в печени, селезенке и костном мозге. По этой же причине липосомные носители обычно не удается направить именно в те органы и ткани, где происходит патологический процесс. Но привлекательность идеи липосомной терапии была настолько велика, что перечисленные осложнения стимулировали многочисленные и интенсивные исследования, в результате которых для многих проблем были найдены оригинальные, а порой и остроумные решения [3]. Так, естественная нацеленность макрофагов на липосомы мо-

жет быть использована для их активации, что очень полезно для борьбы с вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями. Тот факт, что липосомы не задерживаются такими органами, как сердце, почки, мозг, а также клетками нервной системы, позволяет за счет использования липосомных лекарственных форм значительно снизить кардиотоксичность, нефротоксичность и нейротоксичность ценных препаратов, применяемых для противораковой терапии. Кроме того, прикрепление к поверхности липосом молекул, специфичных по отношению к клеткам-мишеням (например, иммуноглобулинов), в некоторых случаях оказывается эффективным для направленной доставки противораковых, противомикробных и противовоспалительных препаратов.

Однако применение липосом в медицине не ограничивается традиционной химиотерапией. Липосомы более перспективны в сочетании с новым поколением лекарств, созданных благодаря успехам белковой и генетической инженерии. Как известно, генетическая инженерия основана на введении фрагментов ДНК в клетки с тем, чтобы заставить их продуцировать нужные белки или полипептиды. Использование для этой цели липосом, содержащих лечебные гены, может оказаться полезным для терапии наследственных заболеваний, которые обусловлены дефектами генов, кодирующих жизненно важные белки [4]. С помощью липосом в организм могут быть также введены различные белки, в частности ферменты, с целью энзимотерапии и цитокины для коррекции иммунного статуса организма. Весьма серьезные работы ведутся по созданию гемоглобинсодержащих липосом (гемосом) с целью получения искусственных заменителей крови.

Основная роль фосфолипидов в клетке – быть структурными компонентами мембран. По своему химическому строению они относятся к группе так называемых амфифильных соединений, молекулы которых состоят из двух частей, радикальным образом различающихся по своему отношению к водному окружению. Фосфолипиды относятся к классу высокоспециализированных липидов и представляют собой сложные эфиры глицерофосфатной кислоты. Фосфолипиды проникают через гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступают к нервным клеткам. Защищают нейроны от повреждающего действия лактоцида, предотвращают образование свободных радикалов и снижают концентрацию продуктов перекисного окисления липидов.

На отечественном фармацевтическом рынке появился препарат Липосом®Форте, представляющий собой фосфолипиды гипоталамуса (Fidia Pharma, Италия). Начиная с 70-х годов прошлого века за рубежом регулярно публиковались результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений, в которых было отмечено, что Липосом®Форте способен оказывать влияние на регуляцию ионного транспорта и метаболизма, активацию энзимных механизмов (Na-K-ATPase) в клетке, также было доказано его влияние на стимуляцию Допамина, Ацетилхолина, Норэпинефрина, 5-гидрокситриптамина, контролирующее влияние на эндокринную секрецию, в частности – на кортизол, пролактин [5-9]. Одно из фармакологических действий Липосом®Форте, а именно активация гипоталамического метаболизма путем увеличения оборота до-

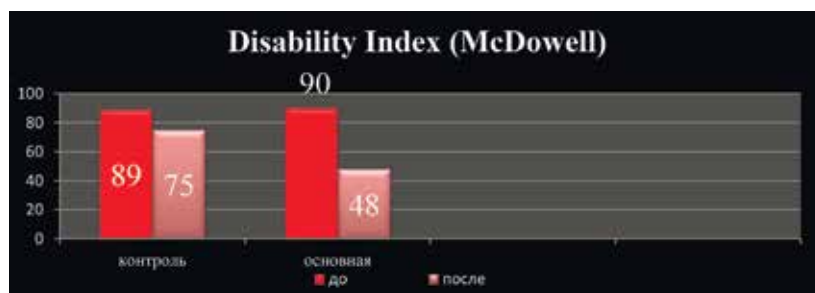


Рисунок 1. Индекс нарушений жизнедеятельности МакДуелла



Рисунок 2. Краткая шкала оценки психического статуса

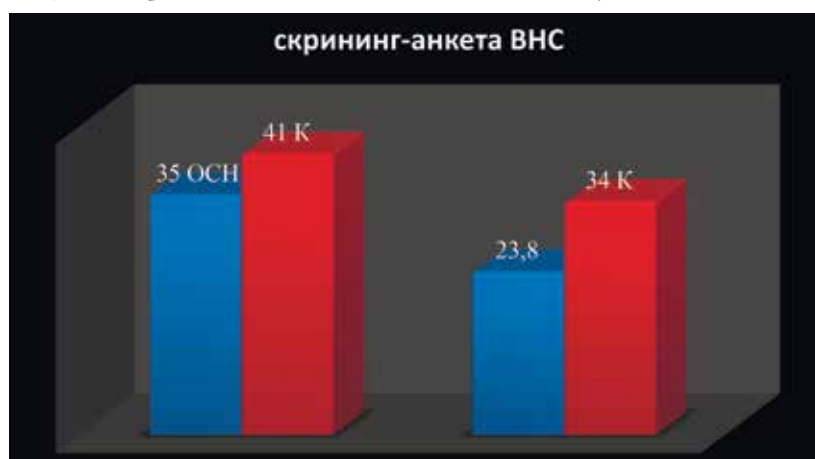


Рисунок 3. Скрининг-анкета ВНС

фамина, тирозин гидроксилазы и аденилатциклазы с последующим накоплением циклического АМФ находит отражение на функции системы гипоталамус-гипофиз. Гипоталамические фосфолипиды изменяют адаптацию рецепторов центральных нейронов к лечению. Стимулируя процессы регенерации и пролиферации в нервных клетках, Липосом®Форте улучшает когнитивные функции, нервную проводимость, обладает антидепрессивным действием [10-23].

Цель работы

Оценить эффективность препарата Липосом®Форте в комплексной терапии для лечения

двигательных и когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона и для коррекции посттравматических вегетативных расстройств.

Материалы и методы

Под наблюдением были 39 пациентов с болезнью Паркинсона (19 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 57 до 74 лет, продолжительность заболевания составила $7,6 \pm 1,3$ года, степень тяжести болезни по шкале Хон и Яра – $2,4 \pm 0,4$ балла. Для определения степени когнитивных нарушений использовалась краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Векслерская шкала памяти (WMS) и

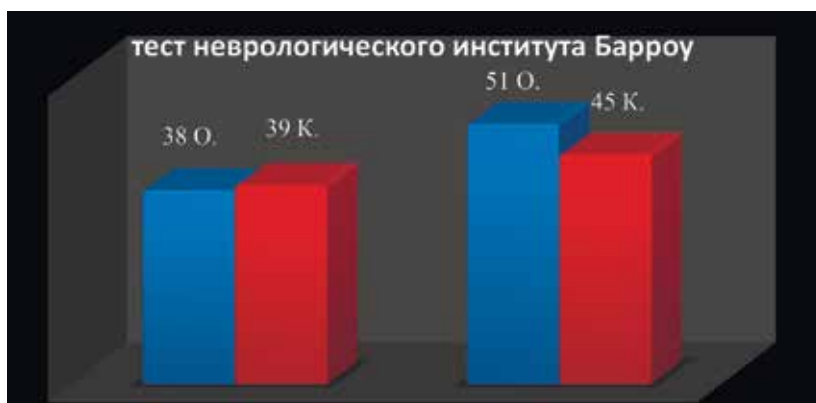


Рисунок 4. Скрининг-тест неврологического института Барроу

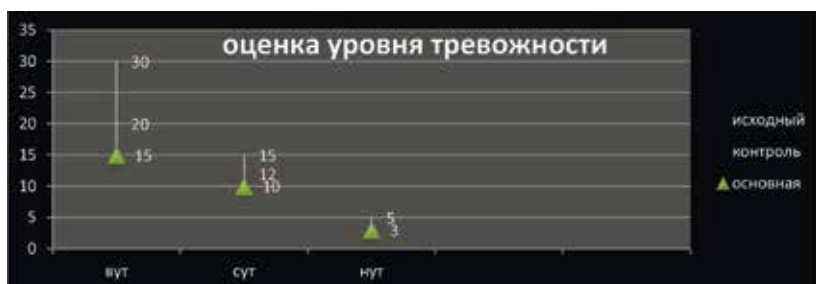


Рисунок 5. Оценка уровня тревожности

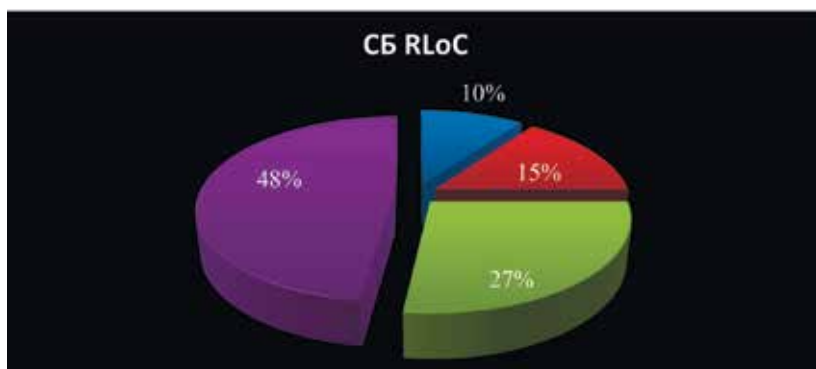


Рисунок 6. Оценка результатов опросника Восстановления Локус-контроля

Векслеровская шкала интеллекта для взрослых (WAIS) в версии Психоневрологического НИИ им. В.М. Бехтерева, шкала Матисса, качество жизни оценивалось по индексу нарушений жизнедеятельности МакДоуэлла.

Также в исследование вошли 35 пациентов с посттравматическим синдромом вегетативной дисфункции (СВД) выраженной степени (>35 баллов по шкале Вейна) в возрасте от 16 до 38 лет (из них мужчин 19, женщин 16). В качестве методов оценки эффективности применялись скрининг-анкета ВНС, скрининг-тест неврологического института Барроу (BNIS), шкала Тейлора, опросник вос-

становления Локус-контроля (Recovery Locus of Control). Пациентам дополнительно к базовой терапии назначался Липосом®Форте 2,0 мл внутримышечно 20 дней. Контрольную группу составили 15 и 13 пациентов соответственно, сопоставимых по полу и возрасту с такой же патологией, получавших лечение по протоколу.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что на фоне дополнительного приема Липосом®Форте у пациентов с экстрапирамидной патологией отмечалось улучшение двига-

тельной активности с уменьшением таких типичных симптомов, как ригидность, тремор, гипокинезия. Индекс нарушений жизнедеятельности МакДоуэлла снизился на 42 балла по сравнению с исходным (90) (рис. 1).

Статистически достоверно улучшались нейродинамические функции.

Степень когнитивных нарушений по шкале MMSE показала позитивную динамику с $25,9 \pm 1,3$ до $28,7 \pm 1,2$ (рис. 2). По шкале Матисса на фоне терапии отмечалось увеличение показателя на 5,1% ($p < 0,01$) по сравнению с исходным периодом.

Сравнительный анализ полученных результатов в группе больных с посттравматическим СВД также показал позитивную динамику вегетативных, когнитивных, эмоциональных расстройств, что значительно повысило уровень мотивации пациентов к социальной адаптации и значительно улучшило качество их жизни. Так, согласно скрининг-анкете ВНС полной коррекции СВД удалось достичь в 77,1% случаев (рис. 3).

Достаточно информативным, а самое главное доступным, является скрининг-тест неврологического института Барроу, позволяющий качественно и количественно оценить состояние высших психических функций. Этот тест применялся в основном у лиц, перенесших черепно-мозговую травму и инсульт. Особенно ярко эффект проявлялся в нейродинамическом аспекте когнитивных расстройств. Результаты представлены на рисунке 4.

Средний суммарный балл по шкале Барроу с исходных 38-39 поднялся до 45-51 балла, что фактически является суммарным баллом для здоровых

лиц. Это, в свою очередь, наглядно подтверждает тезис обратимости многих легких и умеренных когнитивных расстройств при условии их своевременного выявления и коррекции.

Результаты оценки уровня тревожности также показали, что применение Липосом®Форте способно повлиять на данные показатели.

Так, отмечалось снижение показателей высокого (ВУТ), среднего (СУТ), низкого (НУТ) уровней тревоги с 15-30 баллов (в среднем 22,5) до 5-10 баллов (рис. 5).

Самое важное – это изменения в психологических понятиях самого пациента, характеризующие выраженность его убежде-

ний и его верований в то, что он сам сможет контролировать влияние заболевания на свою жизнь! Ведь общеизвестно, как посттравматические эмоционально-вегетативные расстройства способны колоссально снизить качество жизни. Применение Липосом®Форте позволило расширить динамику позитивных изменений по сравнению с результатами лечения группы с базисной терапией, произошли качественные изменения у больных, что существенно повысило уровень мотивации достижения новых результатов, положительных реакций удовлетворения. В этом нам помогли убедиться результаты опросника восстано-

ления Локус-контроля (RLoC) (рис. 6).

Таким образом, динамика показателей исследования свидетельствует о положительном влиянии дополнительного приема к базовой терапии Липосом®Форте на двигательные и когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона. Применение данной терапии также позволило достичь увеличения двигательной и общей повседневной активности пациентов, что, несомненно, улучшило качество их жизни. Липосом®Форте также показал высокую эффективность в терапии посттравматического СВД, что позволяет рекомендовать препарат для коррекции данных нарушений.

Список литературы:

1. Bangham A.D., Horne R.W. Negative Staining of Phospholipids and their Structured Modification by Surface Agents as Observed in the Electron Microscope // J. Mol. Biol. 1964. Vol. 8. P. 660-668
2. Bangham A.D., Standish M.M., Watkins J.C. Diffusion of Univalent Ions Across the Lamellae of Swollen Phospholipids // Ibid. 1965. Vol. 13. P. 238-252.
3. Барсуков Л.И. Липосомы, 1998
4. Фаворова О.О. Лечение генами - фантастика или реальность? 1997
5. Toffano G., Leon A., Benvegna D., Boarato E., Azzone G.F. Effect of brain cortex phospholipids on catechol-amine content of mouse brain. - 1976
6. Toffano G., Leon A., Mazzari S., Savoini G., Teolato S., Orlando P. Modification of noradrenergic hypothalamic system in rat injected with phosphatidylserine liposomes. -1978
7. Toffano G., Bruni A. Pharmacological properties of phospholipid liposomes. -1980
8. Bruni A., Toffano G. The principles of phospholipid pharmacology. -1982
9. Racagni G., Mochetti I., Calderini G., Batistella A., Brunello N. Temporal sequence of changes in central noradrenergic system of rat after prolonged antidepressant treatment: receptor desensitization and neurotransmitter interactions. -1983
10. Argentiero V., Tavolato B. Dopamine and Serotonin Metabolic Levels in the Cerebrospinal fluid in Alzheimer's Presenile Dementia Under Basic Conditions and after Stimulation with Cerebral Cortex Phospholipids. -1980
11. Polleri A., Masturzo P., Murialdo G., Calderini G., Toffano G. Effect of Phospholipid Liposomes on dopamine related neuroendocrine parameters. -1980
12. Toffano G., Battistin L. Phospholipid in Parkinson's disease: biochemical and clinical data. -1980
13. Aguglia E., Di Cataldo A., Sapienza S., Urbano D., Latteri F. Use of hypothalamic phospholipid liposomes in patients with irritable bowel syndrome. -1985
14. Casacchia M., Meco G., Pirro R., Di Cesare E., Allegro A., Cusimano G., Marola W. Phospholipid liposomes in depression. -1982
15. Gianelli A., Rabboni M., Zarattini F., Malgeri C., Magnolfi G. A combination of hypothalamic phospholipid liposomes with trazodone for treatment of depression. -1989
16. Bruni A., Bellini F., Mietto L., Boarato E., Viola G. Phospholipid absorption and diffusion through membranes. -1990
17. Bruni A. Phospholipids as a potential source of new drugs. -1990
18. Pepeu G., Pepeu I.M., Amaducci L. A review of phosphatidylserine pharmacological and clinical effects. -1996
19. Pepeu G. The phosphatidylserine story. Nutrition. -1999
20. Rachev E., Nalbansky B., Kolarov G., Agrosi M. Efficacy and Safety of Phospholipid Liposomes in the Treatment of Neuropsychological Disorders Associated with the Menopause. -2001
21. Chen Z., Skolnick P. Triple uptake inhibitors: therapeutic potential in depression and beyond. -2007
22. Warden D., Rush A.J., Trivedi M.H., Fava M., Wisniewski S.R. The STAR D project results: a comprehensive review of findings. -2007
23. Racagni G., Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. -2010

Липосом® Форте

Нейротрофик

Ноотроп

Нейропротектор

Фосфолипиды
гипоталамуса

Неврология

Нарушение
мозгового
кровообращения
Инсульт
ишемический,
постинсультные
нарушения



fidia

Pharma Италия

Оригинальное Европейское качество



Субарахноидальное кровоизлияние в неврологической практике



Стадник С.М., Куценко В.В., Породко Б.С.
Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов

... Беда большинства врачей заключается не в том, что они мало знают, а в том, что они недостаточно видят.

Доминико Корриган

Большая медико-социальная значимость проблемы сосудистых заболеваний головного мозга продиктована их значительной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временных потерь трудоспособности и инвалидизации [3, 7]. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) является частой и тяжелой формой нарушений мозгового кровообращения. По частоте САК занимает третье место после ишемического инсульта и паренхиматозного кровоизлияния и составляет 10% от всех форм острых нарушений мозгового кровообращения и 8% среди причин смерти от инсульта [8].

САК – клинический синдром, отличающийся известной нозологической самостоятельностью и обусловлен различными этиологическими факторами [6]. Спонтанным САУ считается кровоизлияние нетравматической природы [4]. Выделяют восемь этиологических вариантов САУ: аневризматический, гипертензивный, атеросклеротический, инфекционно-токсический, blastomatoznyy, патогемический и неизвестной этиологии [12, 18].

Несмотря на интенсивный поиск причин САК, в 15-30% случаев его установить не удается. Артериальная гипертензия и атеросклероз, как причинные факторы в современной ангионеврологии рассматриваются все реже. Еще реже САК может возникать при опухоли головного мозга, ангиоматозе сосудов головного мозга, болезни Мюллера,

экзогенных отравлениях, заболеваниях крови и т.д. [14, 22].

Наибольшую распространенность составляет вариант САУ аневризматической этиологии, суть которого заключается в том, что кровоизлияние происходит в результате разрыва стенки артериальной аневризмы или артериовенозной мальформации. САК вследствие разрыва аневризмы чаще наблюдается у лиц в возрасте от 40 до 70 лет [23, 24].

Заболевание развивается остро, иногда на фоне или после физической и эмоциональной напряженности. Начальным симптомом САК у 80% больных является внезапная, очень сильная головная боль, по которым в 50% случаев наступает потеря сознания. Характерная особенность САК – развитие интенсивной головной боли за очень короткий промежуток времени,

практически за несколько десятков секунд [26]. Ощущение жара в шее, затылке, тошнота, многократная рвота, светобоязнь, гиперестезия, нарушения дыхания появляются в первые часы после возникновения острой головной боли. У пациентов, находящихся в сознании, на фоне выраженной головной боли может развиваться дезориентация, спутанность сознания, беспокойство, психомоторное возбуждение. Потеря сознания различной глубины и продолжительности возникает в 50-60% случаев в самом начале заболевания или вскоре после САК [27, 30]. Потеря сознания в начале заболевания и наличие фокального судорожного припадка – важные прогностические критерии. Клиническая картина САК может напоминать синкопальное состояние или эпилептический припадок. Фокальный

Таблица 1. Шкала В. Ханта и Р. Хесса

| Степень* | Описание |
|----------|--|
| 0 | Неразорвавшаяся аневризма |
| I | Бессимптомное течение или минимальная головная боль и лёгкая ригидность затылочных мышц |
| II | Головная боль средняя или сильная; ригидность затылочных мышц; неврологический дефицит — только парез черепных нервов |
| III | Оглушение; минимальный неврологический дефицит |
| IV | Сопор; средний или тяжёлый гемипарез; возможны начальные признаки децеребрационной ригидности и вегетативные нарушения |
| V | Глубокая кома; децеребрационная ригидность; агония |

Примечание: * – при наличии существенной системной патологии или выраженного вазоспазма градация увеличивается на единицу

Таблица 2. Классификация САК по шкале WFNS

| Уровень | Количество баллов по шкале Глазго | Очаговый неврологический дефицит* |
|---------|-----------------------------------|---|
| 0 | 15 | Отсутствует (неразорвавшаяся аневризма) |
| 1 | 15 | Отсутствует |
| 2 | 13-14 | Отсутствует |
| 3 | 13-14 | Имеется |
| 4 | 7-12 | Имеется или отсутствует |
| 5 | 3-6 | Имеется или отсутствует |

Примечание: * – оценивается грубый неврологический дефицит – афазия, гемипарез, гемиплегия; парезы черепных нервов не рассматриваются в качестве неврологического дефицита

неврологический дефицит является чаще легким или умеренным и может указывать на локализацию аневризмы. Примерами могут быть поражения глазодвигательного нерва при разрыве аневризмы задней соединительной артерии, развитие контралатерального гемипареза при разрыве аневризмы средней мозговой артерии, абулия при аневризме передней соединительной артерии [9, 32]. Внезапная боль в нижней части шеи или между лопатками указывает на спинальный САУ, особенно в тех случаях, когда боль иррадирует в надплечье и руки. При нетя-

желых кровоизлияниях пациенты могут жаловаться на боль в шее, что в ряде случаев ошибочно трактуется как проявление шейного остеохондроза. Другим источником такой боли может быть расслоение грудного отдела аорты [1]. Дифференциальная диагностика при внезапной головной боли проводится с церебральным венозным тромбозом, мигренью, менингоэнцефалитом, внутримозговым кровоизлиянием, острой гипертензивной энцефалопатией, синуситом. В момент кровоизлияния или через 3-12 ч после него развивается ригидность мышц шеи,

позже присоединяются другие менингеальные симптомы. При осмотре больных, перенесших САК, ригидность затылочных мышц может отсутствовать в первые 1-2 часа. Это также характерно для пациентов, находящихся в коме [3, 13].

Для оценки степени тяжести САК была предложена шкала Ханта и Хесса (табл. 1).

В 1988 г. Всемирной федерацией нейрохирургов предложена новая классификация САК: World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) grading scale of SAH (табл. 2).

Выраженность САК по изме-

Таблица 3. Шкала Фишера

| Оценка | Визуализация кровоизлияния |
|--------|---|
| I | Не визуализируется |
| II | Диффузное кровоизлияние или вертикальный слой крови в цистерне менее 1 мм |
| III | Явный сгусток в цистерне и/или либо вертикальный слой крови в цистерне более 1 мм |
| IV | Любая толщина с внутрижелудочковым кровоизлиянием или распространением на паренхиму головного мозга |

нениям на КТ оценивают с помощью шкалы Фишера (табл. 3).

Диагноз САК должен быть подтвержден компьютерной томографией головного мозга. Кровь, которая находится в субарахноидальном пространстве, может не проявляться на КТ уже через 24 ч, а через 5 дней она не определяется в 50% случаев [1]. В случае невозможности проведения КТ или если КТ не выявило САК, выполняют люмбальную пункцию (ЛП). ЛП показана также при подозрении на воспалительный характер поражения мозговых оболочек (при САК возможно повышение температуры до субфебрильных цифр).

При установлении диагноза САК и подозрении на его аневризматическую природу требуется проведение церебральной ангиографии и в случае выявления аневризмы – госпитализация в нейрохирургическое отделение. Для диагностики аневризмы также возможно применение КТ-, МР-ангиографии и дигитальной субтракционной ангиографии, а также сочетанное использование этих методов [5, 15].

Отношение частоты выявления аневризм в комплексе передней соединительной артерии, внутренней сонной артерии (большинство располагаются в месте отхождения задней соединительной артерии), средней мозговой артерии (в 90% случаев в месте разделения главного ствола на основные ветви), вертебробазилярной системе (боль-

шинство – на конце основной артерии, реже – в месте отхождения задней нижней артерии мозжечка или в области соединения задней мозговой артерии и задней соединительной артерии) составляет примерно 40: 30: 20: 10 [15].

При отсутствии аневризмы, по данным панцеребральной ангиографии, обследование должно быть направлено на выявление причины САК. При полном тромбозе просвета аневризмы результаты ангиографии могут быть отрицательными, и повторное исследование, проведенное через 2 недели после реканализации тромба, позволяет ее обнаружить [19, 21]. Наиболее частыми причинами спонтанных неаневризматических САУ являются небольшие разрывы интрадуральных артерий, микотических микроаневризм, иммунодефицитный артериит или артериит, обусловленный злоупотреблением наркотиками. Частота рецидивов составляет 1% в год [20].

Существует вариант неаневризматического перимезенцефалического кровоизлияния. При этом излившаяся кровь, ограничивается цистернами вокруг среднего мозга, центр кровотока располагается непосредственно впереди среднего мозга, а в некоторых случаях обнаруживаются следы наличия крови только впереди моста мозга. Этот вариант составляет 10% всех САУ и 2/3 САУ с нормальными ангиограммами и является

доброкачественным относительно прогноза [1].

У больных с САК рекомендуется исследование глазного дна, определение содержания натрия в крови и оценка объема циркулирующей крови (ОЦК). Исследование глазного дна позволяет выявить отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в стекловидное тело (синдром Терсона), субгялоидное или преретинальное кровоизлияние (высокоспецифичный, но малочувствительный признак для САК). Определение натрия в сыворотке крови позволяет выявить гипокалиемию, которая встречается в сочетании с гипернатриемией на фоне снижения ОЦК [11, 28].

Больные с САК в тяжелом состоянии (угнетение сознания) должны быть помещены в реанимационные отделения, где проводится интубация трахеи и искусственная вентиляция легких у пациентов в коме и с дыхательной недостаточностью, коррекция электролитных расстройств [10]. Введение жидкостей должно проводиться под контролем суточного диуреза, осмолярности плазмы и содержания электролитов в плазме [17, 25]. Основой должны быть сбалансированные солевые растворы. Нужна адекватная оксигенация. В предоперационный период следует удерживать систолическое артериальное давление (САД) не более 150 мм рт.ст. [2, 31]. При развитии ишемии

мозга оптимальным является САТ 160-180 мм рт.ст. В послеоперационном периоде САТ обычно поддерживается не ниже 160-180 мм рт.ст. Профилактическое назначение маннитола и гипертонического раствора натрия хлорида противопоказано. Эти растворы могут быть применены только при повышении внутричерепного давления (ВЧД) более 25 мм рт.ст. и дислокационном синдроме [2, 16, 29]. Всем больным с САК показана консультация нейрохирурга. При нетяжелом состоянии (I-III по шкале WFNS) показано клипирование аневризмы в первые 48-72 ч после ее разрыва. Тяжелым пациентам (III-IV степень по шкале WFNS, высокий операционный риск, при аневризмах с узким горлышком) применимо эндовасальное вмешательство. При невозможности проведения срочной операции оперативное лечение проводят в «холодный период» – не ранее чем через 2 недели [4, 13, 29].

Основными показаниями к операции при разрывах аневризмы являются [4]: риск повторного кровоизлияния из аневризмы, предотвращение ишемических осложнений, наличие внутримозговой гематомы с компрессией мозга и дислокацией.

Клиническое наблюдение (личный архив автора)

Под нашим наблюдением находилась больная Ш., 63 лет, которая была госпитализирована в Военно-медицинский клинический центр Западного региона 18.02.2013 года с жалобами на общую слабость, вялость, головную боль, тошноту, рвоту. Состояние больного ухудшилось 17.02.2013 г., когда появилась головная боль в лобной области на фоне резкого повышения АД до 250/150 мм рт.ст. Самостоятельно принимала гипотензивные с незначительным кратковременным эффектом.

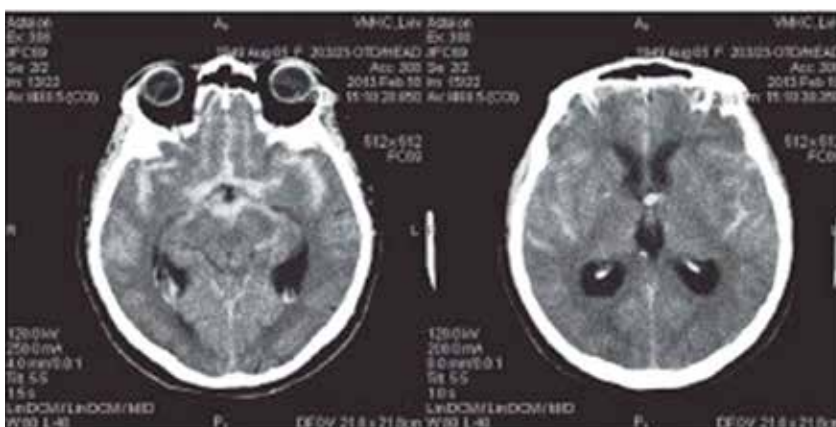


Рисунок 1. КТ-картина субарахноидального кровоизлияния у больной Ш.

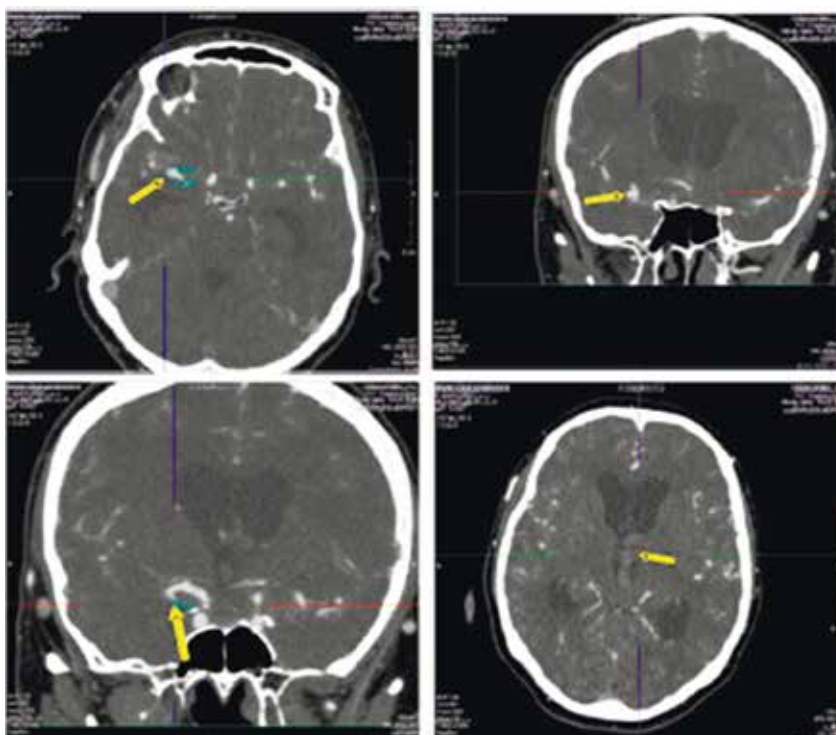


Рисунок 2. Мозговой режим СКТ-ангиографии больной Ш.

Неврологический статус: сознание сохранено, 15 по шкале Глазго. Изокория; нистагм, диплопии не установлено. Бульбарные нарушения отсутствуют. Сила мышц в конечностях 5 баллов, глубокие рефлексy d>s, патологические симптомы и менингеальные признаки отсутствуют. Предварительный диагноз: гипертонический криз, осложненный острой гипертензивной энцефалопатией. К дифференциальному спектру заболеваний были включены острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический

инсульт в вертебробазилярном бассейне), субарахноидальное кровоизлияние.

КТ головного мозга от 18.02.2013 года (рис. 1): в обоих полушариях головного мозга, бороздах, щелях, а также в III желудочке визуализируются гиподенсивные зоны плотностью +71 од.Н без смещения срединных структур и компрессии желудочковой системы. Вывод: картина субарахноидального кровоизлияния с прорывом в III желудочек.

Консультация кардиолога: гипертоническая болезнь III

стадии, 3-й ст. Гипертензивное сердце. Риск 4. ИБС: стенокардия напряжения стабильная, II ФК. Атеросклеротический кардиосклероз. СН I. Атеросклероз аорты.

Биохимические анализы крови: гипокалиемия, гипернатриемия; коагулограмма – без патологических изменений.

Спиральная КТ-ангиография сосудов головного мозга от 19.02.2013 года. Мозговой режим (рис. 2): полушария мозжечка и головного мозга без видимых очаговых изменений; ствол мозга и базальные цистерны не деформированы; срединные структуры не смещены; желудочковая система распространена с наличием геморрагического содержимого в просвете III желудочка; конвексально субарахноидальные пространства диффузно сглажены. Вывод: субарахноидальное кровоизлияние (геморрагическое содержание в III желудочке). Отек головного мозга. Внутричерепная гипертензия.

Ангиорежим (рис. 3): по нижнему краю стенки М1-сегмента, на уровне средней его трети, правой средней мозговой артерии визуализируется мешотчатая аневризма размером до 2,2 мм, просвет которой наполнен контрастным веществом, без тромбирования или пристеночных отложений, в проекции бифуркации М1 сегмента правой средней мозговой артерии визуализируется мешотчатая аневризма размером 4,7х2,8 мм, просвет которой наполнен контрастным веществом, без тромбирования или пристеночных отложений. Вывод: мешотчатая аневризма по нижнему краю М1-сегмента правой средней мозговой артерии и мешотчатая аневризма бифуркации М1-сегмента правой средней мозговой артерии.

Клинический диагноз: аневризматическая болезнь. Мешотчатая аневризма бифуркации

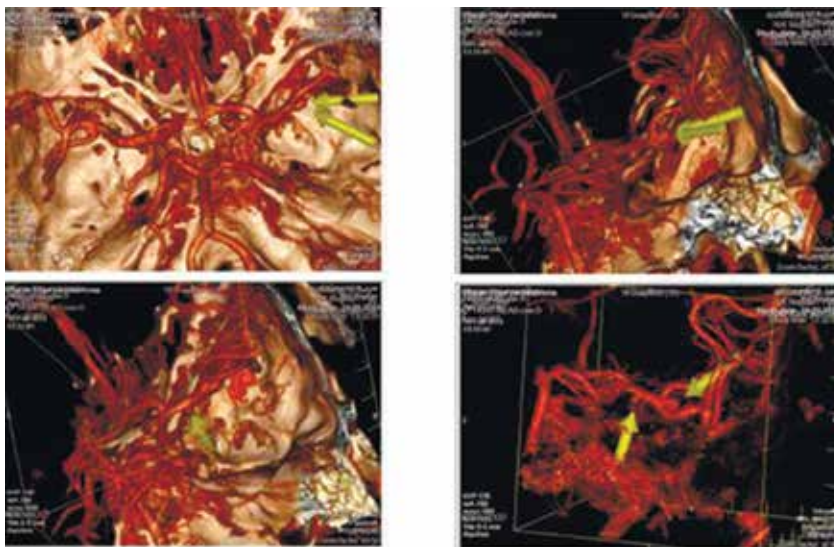


Рисунок 3. Ангиорежим СКТ-ангиографии больной III.

М1-сегмента правой средней мозговой артерии с разрывом, мешотчатая аневризма М1-сегмента правой средней мозговой артерии. Кровоизлияние в III желудочек с гемотампонадой I ст. Субарахноидальное кровоизлияние.

22.02.2013 года больной выполнено оперативное вмешательство: птериональная костно-пластическая трепанация справа. Клипирование шейки аневризмы бифуркации М1-сегмента правой средней мозговой артерии.

Течение послеоперационного периода удовлетворительное. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты. Больная выписана из отделения на 15-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с регрессом неврологической симптоматики.

Таким образом, проблема подхода к дифференциальной диагностике и выбора лечебной тактики по субарахноидальным кровоизлияниям остается актуальной до настоящего времени, несмотря на все достижения в медицине. Ведь лечение требует индивидуального подхода и обычно сопровождается трудностями, отягощается склонностью пациентов к самолечению, обилием рекламной информации и доступности безрецептурных

лекарственных средств, низким уровнем образования населения, недоступностью новых и затратных методов исследования для большинства пациентов (особенно на уровне первичного звена медицинской помощи).

В медицинских руководствах клинические проявления заболевания обычно сопоставлены с диагнозом в виде таблиц. На практике клинико-anamnestические данные чаще приводят к целому дереву дифференциальной диагностики, ни одна из ветвей которого не должна быть упущена.

КТ и спиральная КТ-ангиография является главным подспорьем при диагностике субарахноидальных кровоизлияний, хотя ни в коем случае не заменяют клинического мышления. При направлении больного на КТ не следует забывать о возможности исследования с усилением, которое следует сделать сразу же при наличии показаний. В случае невозможности проведения КТ или если КТ не выявило признаков субарахноидального кровоизлияния следует выполнить люмбальную пункцию.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Международном неврологическом журнале, 4 (58) 2013

Бетамакс (сульпирид): возможности клинического применения



Иванов С.В.

Научный центр психического здоровья РАМН, г. Москва

Сульпирид относится к числу наиболее популярных в современной медицине психофармакологических средств, что связано с уникальным широким спектром его фармакологической активности. Хотя опыт применения препарата насчитывает уже более 40 лет (с 1968 г.), он по-прежнему привлекает большое внимание клиницистов. Бетамакс¹, который является зарегистрированным в РФ дженериком сульпирида, соответствует всем стандартным критериям соответствия оригинальному препарату и, следовательно, обладает аналогичными фармакологическими свойствами и клиническими эффектами. В данной статье обобщены результаты применения сульпирида не только в психиатрии и неврологии, но и в разных областях общей медицины, о чем специалистам в указанных дисциплинах известно меньше.

Фармакологические свойства

Хотя сульпирид формально относится к антипсихотикам (по химическому строению – группа замещенных бензамидов), спектр его применения распространяется далеко за пределы не только тяжелых психических заболеваний, но и психиатрии в целом.

Механизм действия связывают с блокадой дофаминовых рецепторов D2, D3 и D4 [31, 44, 47]. Также отмечается частичное влияние сульпирида на глутаматовые рецепторы [38]. Однако уникальной особенностью сульпирида являются два интервала терапевтических доз, определяющие по сути два разных спектра клинических эффектов и, соответственно, клинических показаний к применению препарата – диапазон высоких доз и диапазон малых-средних доз: 800-2400 мг в сутки и 50-600 мг в сутки соответственно [53]. Причем в пределах каждого из указанных диапазонов эффект сульпирида является дозозависимым и нарас-

тает с увеличением назначаемого количества препарата [15]. Предполагается, что подобная дифференциация с образованием двух терапевтических окон связана с дозозависимыми различиями в дофаминергической активности сульпирида: комбинация антагонизма к пресинаптическим и постсинаптическим дофаминовым рецепторам (как это свойственно всем антипсихотикам) в высоких дозах против блокады пресинаптических дофаминовых рецепторов и повышения дофаминовой нейротрансмиссии в малых-средних дозах [5].

Сульпирид обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности: при его применении отмечается малая частота и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов. В частности, указывается, что дистонические расстройства развиваются при введении сульпирида в дозах свыше 2000 мг в сутки, существенно превышающих терапевтические дозы препарата [36].

Сульпирид не взаимодействует

с большим числом других рецепторов, включая адренергические, холинергические, гистаминергические и серотонинергические, и, следовательно, не вызывает свойственных многим антипсихотикам и антидепрессантам побочных эффектов.

Кроме того, сульпирид не метаболизируется в печени (соответственно не образует активных метаболитов) и практически полностью выводится с мочой в неизменном виде. В связи с этим препарат не обладает гепатотоксическими свойствами и не взаимодействует с другими лекарственными средствами, метаболизм которых протекает с участием изоферментов печени, что значительно расширяет возможности его применения, включая условия полифармакотерапии.

Единственным побочным эффектом, который может в некоторой степени ограничивать использование сульпирида, является гиперпролактинемия (результат стимуляции гипофиза вслед-

¹ Производится компанией «Гриндекс» (Латвия)

ствие блокады дофаминовых D₂-рецепторов в туберо-инфундибулярной области).

Клиническое применение

В высоких дозах проявляется собственно антипсихотический эффект сульпирида с отчетливой редукцией бредовой и галлюцинаторной симптоматики без выраженной седации, сопоставимый с действием классических антипсихотиков, включая галоперидол [9, 46], хлорпромазин [55], перфеназин [26] и др. По данным С.Н. Мосолова [15], эффективные дозы сульпирида для купирования галлюцинаторно-параноидных, парафренных и острых бредовых психозов в рамках шизофрении и шизоаффективного расстройства варьируют от 800 до 1800 мг в сутки. Наряду с монотерапией сообщается об успешном применении сульпирида в комбинации с атипичными антипсихотиками для преодоления резистентности к последним, включая клозапин и оланзапин [50, 52].

В малых-средних дозах сульпирид обнаруживает значительно более широкий спектр клинических эффектов, включая психомоторный активирующий, антидепрессивный, противотревожный, а также целый ряд соматотропных свойств – антиалгические, антидиспепсические, противорвотные и др. Очевидно, что обладая столь многочисленными ценными терапевтическими эффектами, сульпирид находит наиболее широкое применение именно в интервале малых-средних доз – от 50 до 400-600 мг в сутки, что требует более детального рассмотрения.

Наиболее широко сульпирид используется в психиатрии. Активирующий эффект сульпирида [1, 49] в дозах до 400 мг в сутки определяет успешность его применения при хронической шизофрении с преобладанием негативной симптоматики (апатия, абулия, аутизм с явлениями эмоциональной отгороженности, астения) [13, 15, 53]. Кроме того, показана эффективность сульпирида при малопрогредиентных формах шизофрении, протекающих с преобладанием

полиморфной неврозоподобной симптоматики, включая астенические (аутохтонная астения), тревожные, соматизированные, соматоформные и деперсонализационные расстройства [21], а также при шизофрении с депрессивными расстройствами [18, 48].

Другим показанием для широкого применения сульпирида являются депрессивные расстройства. Несмотря на то что в некоторых исследованиях подтверждена эффективность сульпирида (в дозах 150-300 мг в сутки) в монотерапии депрессивных состояний, в том числе в сравнении с трициклическими антидепрессантами [27-29, 51], его, по всей видимости, не следует считать собственно антидепрессантом. В этих работах наилучшие результаты получены при назначении сульпирида пациентам с легкими депрессивными расстройствами, протекающими с отчетливыми астеническими, адинамическими расстройствами и явлениями психомоторной заторможенности. Соответственно речь идет скорее о вторичном тимоаналептическом действии под влиянием активирующего эффекта препарата, на что указывают ряд авторов [11, 15]. В то же время сульпирид с его широким спектром психотропных эффектов представляется оптимальным препаратом для реализации стратегии усиления эффектов антидепрессантов при резистентных депрессивных расстройствах, а также в случаях сложных депрессивных синдромов, включающих наряду с гипотимией соматизированную и тревожную симптоматику. Применение сульпирида также обоснованно в комбинированной терапии хронических депрессивных расстройств, включая дистимии, которые редко поддаются монотерапии антидепрессантами, учитывая положительный опыт исследований сульпирида при таких состояниях [39].

Отдельно следует отметить опыт [8] успешного применения сульпирида в геронтопсихиатрии в монотерапии тревожных депрессий в рамках болезни Альцгеймера

(деменция атипичная или смешанного типа), сенильного психоза (бредовый или галлюцинаторный вариант), органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства, обусловленного церебросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией. В исследовании участвовали 40 пациентов в возрасте 65-87 лет. Препарат назначался в дозах до 500 мг в сутки (средняя терапевтическая доза составила 400 мг в сутки). Во всех случаях наблюдался мягкий, быстрый (более чем в половине наблюдений – на 1-й неделе) и постепенно нарастающий дозозависимый эффект. При этом отмечались хорошая переносимость и отсутствие признаков лекарственных взаимодействий с учетом того, что все пациенты страдали серьезными сопутствующими соматическими заболеваниями и получали соответствующую фармакотерапию.

Также имеются сообщения об эффективном применении сульпирида в лечении нервной анорексии: применение препарата в дозах 300-400 мг в сутки способствовало редукции нарушений пищевого поведения и прогрессивному восполнению дефицита массы тела [56].

Особый спектр клинических эффектов в сочетании с безопасностью и минимальными побочными эффектами в малых-средних дозах определяют широкие возможности для применения сульпирида в лечении психических расстройств в общей медицине [22]. Сульпирид обладает активирующими (в том числе противоастеническими), некоторыми антидепрессивными и противотревожными свойствами в сочетании с противоболевым и вегетостабилизирующим эффектами, что соотносится с наиболее частыми симптомами-мишенями для психофармакологической коррекции у пациентов с соматическими расстройствами [23]. При этом в малых-средних дозах сульпирид не вызывает седации и нарушений функций внутренних органов (за исключением упомянутого нейроэндокринного эффекта – стимуляции синтеза пролактина). Кроме

того, как уже отмечалось выше, сульпирид не подвергается печеночному метаболизму и соответственно не имеет существенных ограничений в случаях печеночной недостаточности и не вступает в лекарственные взаимодействия в условиях полифармакотерапии, типичной для общей медицины. Тот факт, что препарат выводится преимущественно через почки, говорит о необходимости осторожности его применения у пациентов с почечной недостаточностью (но вовсе не исключает возможность применения) в связи с риском повышения плазменной концентрации и соответственно развития побочных эффектов, не характерных для малых и средних доз препарата [42].

Способность сульпирида купировать функциональные (соматизированные и соматоформные) расстройства подтверждена в ряде исследований [25, 45]. Сообщается, что сульпирид в дозах до 300 мг в сутки как средство монотерапии эффективно редуцирует функциональные нарушения в разных органах и системах, включая сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, дыхательные, неврологические (головокружение, мигренозные боли) и прочие расстройства различного генеза (климактерические, психогенно-провоцированные и др.).

Широкое применение сульпирида в гастроэнтерологической практике определяется его дополнительными соматотропными эффектами, как общим противоболевым, так и связанными непосредственно с функцией желудочно-кишечного тракта. К последним относятся прокинетиические свойства (нормализация моторики всех отделов пищеварительного тракта и мочевого пузыря за счет блокады периферических рецепторов дофамина), антиэметический и противодиспепсический эффекты [6, 32, 37, 54]. Центральные психотропные эффекты (в первую очередь купирование тревоги, дисфории, депрессивной симптоматики) в совокупности с обусловленными блокирующим влиянием на периферические дофаминовые рецепторы нормализацией

моторики и секреции в желудке (без влияния на базальную или стимулированную желудочную кислотность), дополненные стимуляцией секреции соматотропного гормона (обеспечивающей анаболический, заживляющий эффекты), обеспечивают успешное применение сульпирида в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 3, 17, 30].

Сульпирид рассматривается как препарат первого выбора в терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, в первую очередь – синдрома раздраженного кишечника (СРК). В открытом сравнительном исследовании с участием 60 пациентов с СРК показано, что сульпирид является оптимальным дополнением базисной терапии этого функционального синдрома, обеспечивая выраженный и стойкий эффект в 85% случаев (против 10% при базисной терапии) [10]. При этом наблюдается параллельная редукция психопатологических (депрессивная, тревожная симптоматика) и функциональных расстройств.

Сходные результаты установлены в сравнительном исследовании с участием групп приема бетамакса (сульпирида), тианептина и циталопрама в комбинации с базисной терапией и контрольной группы (только базисная терапия), по 50 пациентов в каждой из 4 групп [19]. Терапия проводилась в условиях гастроэнтерологической клиники. В ходе исследования установлено, что бетамакс (сульпирид) обеспечивает более быстрое и эффективное снижение уровня боли (уже на 3-й день терапии), уменьшение диспепсических проявлений и редукцию астении (через 7 дней терапии) в сравнении с другими препаратами и плацебо. Кроме того, применение бетамакса, как и антидепрессантов тианептина и циталопрама, сопровождалось значительным улучшением показателей тревоги и депрессии в отличие от группы базисной терапии. В конечном итоге указанные преимущества бетамакса реализовывались в значительно более выраженном улучшении качества жизни пациентов с СРК

в сравнении с антидепрессантами.

Также следует отметить успешные результаты 6-недельной терапии сульпиридом в дозе 150 мг в сутки, направленной на купирование абдоминалий у 669 пациентов [35]. Доля пациентов со значимым клиническим облегчением боли составила 91%, при этом отмечалась параллельная редукция функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и тревожной симптоматики.

Целесообразность применения сульпирида в лечении диспепсии подтверждена результатами исследования G. Corazza и соавт. [33]. В ходе 4-недельной терапии отмечалась выраженная редукция диспепсических явлений при минимальной частоте побочных эффектов, включая признаки гиперпролактинемии.

Дополнительные показания к применению сульпирида при нарушениях функции ЖКТ установлены в исследованиях препарата при диабетическом парезе желудка [41] и желчного пузыря [40], в которых отмечалось значимое улучшение моторной функции указанных органов.

Исходя из указанных свойств сульпирида, его возможности далеко не исчерпываются терапией психических и функциональных расстройств в гастроэнтерологии, но позволяют успешно применять этот уникальный препарат и в других областях медицины. Хотя количество таких публикаций ограничено, доступные данные свидетельствуют о целесообразности широкого применения сульпирида при разных соматических расстройствах.

Опыт применения сульпирида в неврологии свидетельствует о его эффективности в купировании приступов мигрени у пациентов с коморбидной психической патологией [4]. В 78% случаев зафиксирован значимый клинический эффект с редукцией головных болей напряжения, сопутствующей тревожной и депрессивной симптоматики и вегетативных расстройств. Сходным образом в исследовании D. De Maio и соавт. [34] на фоне терапии сульпиридом в дозе 150 мг в сутки отмечалось сни-

жение длительности и частоты мигренозных приступов и связанных с ними вегетативных нарушений. При этом авторы указывают на снижение потребности в анальгетиках при включении сульпирида в схему терапии. Также сообщается об успешном применении сульпирида для лечения психовегетативных пароксизмов у 20 неврологических больных, а также у 10 больных в резидуальном периоде внутричерепного кровоизлияния с психовегетативными нарушениями [12].

В серии работ, выполненных в дерматологической клинике, установлена эффективность сульпирида в комбинации с дерматотропными средствами при терапии широкого круга заболеваний: сульпирид (в сочетании) оказался эффективен при патогенетической терапии розацеа (преимущественно на ранних стадиях при участии стрессовых факторов) [24] и атопического дерматита с ипохондрическими и тревожно-депрессивными расстройствами [14]. Кроме того, сульпирид успешно применялся для лечения психической патологии, встречающейся в дерматологической клинике. В исследовании И.Ю. Дороженка и М.А. Терентьевой [7] показана эффективность сульпирида в комбинации с традиционной дерматологической терапией (антигистаминные препараты, сорбенты, витаминотерапия, местное мазевое лечение, физиотерапевтические процедуры). Сульпирид назначался для купирования тревожно-фобических и тревожнодепрессивных реакций при хронических дерматозах (розацеа, атопический дерматит – 19 пациентов) или обсессивно-компульсивных расстройств, лежащих в основе невротических эксфолиаций (11 пациентов). Значимый клинический эффект был достигнут в 76% случаев (доза сульпирида варьировала от 10 до 400 мг в сутки, средняя терапевтическая доза составила 150 мг в сутки). Авторы отмечают хорошую переносимость сульпирида и его полную совместимость с препаратами для лечения патологии кожи. При этом редукция психопатологических расстройств и положительная динамика со стороны кожного процесса сопро-

вождались улучшением показателей дерматологического индекса качества жизни.

В исследовании Е. Mazeman [43] оценивался эффект сульпирида (150-200 мг в сутки) при урогенитальных нарушениях, связанных с тревожными и депрессивными расстройствами, у 12 мужчин и 12 женщин. В результате установлена способность сульпирида купировать урогенитальные боли и сопряженные с ними функциональные (преждевременная эякуляция) и тревожные (канцерофобия, нозофобия) расстройства. У женщин применение сульпирида способствовало выраженной редукции цисталгий и послеоперационной задержки мочеиспускания.

Опубликованы единичные сообщения о применении сульпирида в онкологии. Показана возможность его эффективного применения в комбинированной противоболевой терапии у 20 пациентов с различными злокачественными новообразованиями [16]. Сульпирид вводился парентерально (средняя доза 200 мг в сутки) в комбинации с морфином и клофелином. Значимый болеутоляющий эффект отмечался у 89% пациентов, при этом добавление сульпирида позволяло снизить дозу анальгетиков. В работе М. Guslandi [37], посвященной антиэметическим свойствам сульпирида, указывается на его эффективность в профилактике так называемой «рвоты ожидания» у пациентов, получающих курс химиотерапии (наряду с успешным купированием рвоты иного происхождения, включая нарушения функции печени, патологию желчевыводящих путей, гастродуоденальные расстройства, органическую и функциональную диспепсию и др.).

Несмотря на нейроэндокринные побочные эффекты (гиперпролактинемия) сульпирид может быть показан в определенных ситуациях в гинекологической практике. Так, опубликованы данные [20] о высокой эффективности сульпирида в комбинации с овестином в низких дозах в терапии депрессивных расстройств у женщин, перенесших экстирпацию матки с при-

датками. Добавление сульпирида обеспечивало значительно более выраженную редукцию депрессивной и тревожной симптоматики по сравнению с использованием стандартной гормонотерапии у женщин с гипеоэстрогенным синдромом.

Заключение

Бетамакс (сульпирид, Grindex, Латвия) является антипсихотиком с широким спектром клинических эффектов, определяющих целесообразность его применения при разных формах психической патологии как в психиатрии, так и в общей медицине. Показания к назначению бетамакса в высоких дозах включают психозы различной нозологической принадлежности. Особый профиль психофармакологических эффектов при использовании бетамакса в малых и средних дозах (до 400-600 мг в сутки), включая активирующее, противотревожное, некоторое антидепрессивное действие и эффективность в отношении соматизированных и соматоформных расстройств в сочетании с дополнительными соматотропными эффектами, хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности обеспечивает успешное применение препарата в моно- и комбинированной терапии широкого круга расстройств, относящихся к пограничной психиатрии, а также психических нарушений и функциональных синдромов, относящихся к другим областям медицины. Преимущества бетамакса в контексте его применения у пациентов с сопутствующей соматической патологией дополняются особенностями метаболизма, нивелирующими риск нежелательных лекарственных взаимодействий. Единственный отчетливый побочный эффект, проявляющийся при приеме препарата в малых-средних дозах – гиперпролактинемия – встречается сравнительно редко и в соответствии с большим опытом применения препарата в клинической практике крайне редко ограничивает возможности его применения.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова»

БЕТАМАКС Открой солнечный мир!

Сульпирид

Торговое название

Бетамакс

Международное непатентованное название

Сульпирид

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг

Фармакологические свойства

После перорального применения максимальные концентрации в плазме достигаются через 1,5-3 часа. Биодоступность – 27 %. Связывание с белками плазмы составляет менее 40 %. Концентрация в ткани мозга составляет 2-5 % от концентрации в плазме.

Сульпирид в организме человека не подвергается метаболизму и выводится в практически неизменном виде через почки.

Для препарата характерен широкий спектр фармакологических свойств – умеренное антипсихотическое и легкое антидепрессивное действие, регулирующее влияние на вегетативную нервную систему и противорвотный эффект.

Сульпирид действует также на гипоталамус, нормализуя активность находящихся там высших вегетативных центров. Он благоприятно влияет на работу пищеварительного тракта, устраняя спазмы желудочно-кишечного тракта и желчных путей. Обладая прокинети́ческим действием, препарат нормализует перистальтику пищеварительного тракта, подавляет рвоту, вызываемую дофаминергическими средствами (например, апоморфином).

Сульпирид улучшает защитные функции слизистой пищеварительного тракта, способствует предотвращению так называемой «стрессовой язвы», а также стимулирует заживление язвы.

Показания к применению

В качестве монотерапии или в сочетании с другими психотропными препаратами.

- шизофрения
- острые делириозные состояния
- депрессии различной этиологии
- неврозы
- головокружение различной этиологии (вертебро-базиллярная недостаточность, вестибулярный неврит, болезнь Меньера, черепно-мозговая травма, средний отит)
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженной толстой кишки в качестве вспомогательной терапии

Способ применения и дозы

Не рекомендуется принимать препарат во второй половине дня (после 16.00) в связи с повышением уровня бодрствования.

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 1600 мг Бетамакса.

Шизофрения, острый делириозный психоз. Начальные дозы Бетамакса зависят от клинической картины заболевания и составляют 600-1200 мг в сутки, разделенные на несколько приемов, поддерживающие дозы – 300-800 мг в сутки.

Депрессия. От 150-200 мг до 600 мг в сутки, разделенные на несколько приемов.

Головокружение. 150-200 мг/сут, в тяжелых состояниях дозу можно увеличить до 300-400 мг. Продолжительность лечения должна быть не менее 14 дней.

Вспомогательная терапия при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, синдроме раздраженной толстой кишки. 100-300 мг Бетамакса в сутки, в один или два приема.

Дозы у пациентов с нарушением функции почек. В связи с тем, что сульпирид выводится из организма преимущественно через почки, рекомендуется уменьшить дозу Бетамакса и/или увеличить интервал между введением отдельных доз препарата в зависимости от показателей

клиренса креатинина

Дозы для пациентов пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста начальная доза Бетамакса должна составлять 1/4 - 1/2 дозы для взрослых.

Дозы для детей. Стандартная доза Бетамакса для детей старше 14 лет составляет 3-5 мг/кг массы тела.

Побочные действия

Нежелательные явления, развивающиеся в результате приема Бетамакса, подобны нежелательным явлениям, вызываемым другими психотропными средствами, но частота их развития, в основном, меньше.

- обратимая гиперпролактинемия

- лейкопения, гемолитическая анемия, лейкоцитоз

- сухость во рту, изжога, рвота, запор

- седативный эффект, сонливость, головокружение, редко – экстрапирамидный синдром

- повышение артериального давления, редко – развитие ортостатической гипотензии, аритмии, в том числе вентрикулярные аритмии, удлинение интервала QT, аритмия типа torsade de pointes

- кожная сыпь, зуд

Противопоказания

- острое отравление алкоголем, снотворными средствами, анальгетиками

- повышенная чувствительность к сульпириду или вспомогательным компонентам препарата

- артериальная гипертензия II-III степени

- маниакальный психоз

- феохромоцитома

- болезнь Паркинсона

- эпилепсия

- пролактинзависимые опухоли (в т.ч. рак молочной железы)

- гиперпролактинемия

- пациенты в состоянии аффекта и агрессии, у которых существует опасность провокации симптомов

- период грудного вскармливания

Лекарственные взаимодействия

Одновременный прием Бетамакса и препаратов, угнетающих ЦНС седативного эффекта этих препаратов.

Следует избегать одновременного назначения с леводопой из-за взаимного антагонизма леводопы и Бетамакса.

Существует повышенный риск развития ортостатической гипотензии при одновременном приеме Бетамакса и антигипертензивных средств.

Особые указания

Благодаря стимулирующему и активирующему действию Бетамакса, его следует с осторожностью применять у пациентов с признаками гипомании и маний.

Таблетки Бетамакса содержат лактозу. Пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом Lapp лактазы или малабсорбцией глюкозы-галактозы нельзя назначать данное лекарство.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Данное лекарство может замедлять психомоторные реакции, поэтому в период его применения следует избегать работы, связанной с риском и выполнением которой требует ловкости и быстрой реакции (работа с техническими устройствами, управление транспортными средствами и др.).

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг.

По 30 таблеток во флаконе из пластмассы с прищипываемой крышечкой и контролем первого вскрытия.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Представительство АО «Grindex» в Центральной Азии

г. Алматы, пр. Достык 63-65/13,

тел/факс: (727) 291-88-77, 291-13-84



Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

регистрационное удостоверение РК-ЛС-5- №016752 от 20.10.2010 г. 50мг №30

регистрационное удостоверение РК-ЛС-5- №016753 от 20.10.2010 г. 100мг №30

регистрационное удостоверение РК-ЛС-5- №016754 от 20.10.2010 г. 200мг №30

Разрешение № 2937 от 06.06.2011 г. до 20.10.2015 г.

Grindex

Кавинтон – достигнутый успех и перспективы применения

Блохин А.Б.

МЦ УД Президента РФ, г. Москва

Кавинтон (этиловый эфир аповинкаминовой кислоты) является производным винкамина, алкалоида растений рода Барвинки (*Vinca Minor* L). Эффективность алкалоидов Барвинки при нарушениях мозгового кровообращения и возрастных процессах начала оцениваться в Европе, начиная с 1950-х годов, а с середины 70-х препарат Кавинтон (винпоцетин) был предложен компанией Gedeon Richter (Венгрия) для лечения нарушений мозгового кровообращения и связанных с ними симптомов. От исходного прототипа молекулу Кавинтона отличают 3 группы атомов. Благодаря этому Кавинтон, сочетая экологичные свойства растительной основы и высочайшую чистоту синтеза действующего вещества, обрел уникальное сочетание лечебных свойств, выделяющих его в ряду средств, применяемых для коррекции мозговых сосудистых нарушений.

Под патронажем Gedeon Richter препарат прошел свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более 30000 пациентов [84, 89]. Эти исследования проводились в Японии, России (СССР), США, Великобритании, Германии, Франции, Италии, Португалии. Препарат сразу продемонстрировал преимущества перед традиционно используемыми препаратами [6, 33, 106].

Биодоступность и переносимость

Говоря о переносимости препарата, можно отметить, что Кавинтон практически нетоксичен. За 30 лет его применения не было зарегистрировано ни одного случая интоксикации при пероральном приеме [49, 55]. У Кавинтона не обнаружено дозозависимого, онкологического, тератогенного и мутационного эффектов, а также неблагоприятного влияния на половую функцию у мужчин и женщин. Это позволяет применять его в любом возрасте и при длительных курсах лечения.

Результаты многих исследований показали, что **Кавинтон** эффективен как при коротких,

так и при длительных курсах лечения [140]. Высказывались предположения, что успех от лечения Кавинтоном определяется путями введения препарата и схемами дозировок [6]. В стационаре, особенно в острых периодах заболеваний, возможно, более оправдан комбинированный способ назначения Кавинтона (парентеральный и пероральный) [6]. Большинство авторов сходятся во мнении, что препарат проявляет свою эффективность при стандартной пероральной терапевтической дозе 15-30 мг в сутки [49].

Имеются предположения о целесообразности назначения Кавинтона преимущественно в утренние и дневные часы, нежели на ночь (из-за стимулирующего действия) [6], а также нежелательности назначения одновременно с препаратами, влияющими на гемостаз, особенно в случаях высокой вероятности кровотечения [81].

Роль Кавинтона в лечении циркуляторных расстройств

Кавинтон показан для нарушений мозгового кровообраще-

ния, следствием которых могут являться: ухудшение памяти, ослабление внимания и концентрации, афазия (проблемы, связанные с речью), апраксия (нарушения координации движений), ухудшение зрения и слуха, головокружение, головные боли, старческое слабоумие, рассеянность, психомоторные отклонения.

Начальные проявления недостаточности кровообращения мозга

Будучи оптимизатором мозгового кровообращения, регулирующим тонус мозговых сосудов, Кавинтон дает отчетливый положительный эффект при лечении различных типов дистоний. У этих больных препарат продемонстрировал выраженное лечебное действие при нарушениях в психоэмоциональной сфере, наличии общемозговых симптомов, способствуя регрессии субъективных проявлений заболевания [6, 14, 23]. Под влиянием препарата повышалась толерантность к умственным, физическим и эмоциональным нагрузкам, уменьшалась метеочувствительность и улучшалось качество жизни [6].

Дисциркуляторная энцефалопатия

Одной из причин, приводящих к развитию хронической сосудисто-мозговой недостаточности или дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), служат атеросклеротические поражения магистральных артерий головы [1, 21, 31, 34, 35].

И.Ш. Весельский и А.В. Саник [7] изучали параметры микроциркуляции у 53 больных с различными проявлениями ДЭ атеросклеротического генеза, а также влияние на них вазоактивных веществ (Кавинтон 10 мг внутривенно – 10 дней, ксантинола никотинат 2 мл 15% раствора в/м, ницерголин 4 мг внутривенно – 10 дней, затем перорально по 10 мг 3 раза в день). Состояние микроциркуляции оценивали методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы, а также изучали визуально при помощи балльной шкалы. После в/в введения Кавинтона в течение первого часа увеличивались диаметр артериол (в среднем на 17,7%), количество функционирующих капилляров (на 14,3%), уменьшались степень и распространенность внутрисосудистой агрегации. После курса лечения исследуемыми ангиопротекторами улучшалась микроциркуляция не только у больных с начальными признаками ДЭ, но и у пациентов со 2 стадией заболевания. Применение Кавинтона было особенно эффективно при преобладании вестибулярных нарушений.

Н.В. Лебедева с соавт. [19] оценивали влияние в/в капельного введения 20 мг Кавинтона (ежедневно в течение 10 дней с переходом на пероральный прием по 5 мг 3 раза в сутки) у 65 больных с различными стадиями ДЭ и различной степени выраженности неврологических проявлениями, свидетельствующими о диффузном поражении мозга. Положительный клинический эффект Кавинтона отмечен у 36 (84%) из 43 больных с ДЭ 1 и 2 стадий независимо от возраста.

У пациентов с 3 стадией ДЭ достоверного эффекта не регистрировалось.

В группе нейрохирургических пациентов изучался эффект внутривенного (10 мг) или перорального длительного (15 мг в сутки) применения Кавинтона на электрическую активность коры головного мозга и состояние сосудов сетчатки глаза. Положительный эффект от терапии зарегистрирован в случаях нарушения мозгового кровообращения функционального или органического генеза. Побочных реакций на оба способа применения Кавинтона не отмечалось [59, 115].

Нарушения мозгового кровообращения

Каково истинное значение терапии Кавинтоном при лечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения? Даже чисто теоретически, исходя из перечня доказанных благотворных эффектов Кавинтона на функции мозга, можно предположить, что при проведении терапевтических мероприятий во время острого инсульта он окажется эффективным [48, 78, 101, 143].

В исследовании Е.М. Бурцева с соавт. [6] на фоне терапии Кавинтоном у пациентов с ишемическим инсультом отмечался быстрый и значимый регресс основных мозговых и фокальных симптомов.

М.М. Ищенко и О.С. Корольков [78] при наблюдении за эффектами влияния Кавинтона и/или коргликона у 40 больных с острым ишемическим инсультом и наличием гемодинамически значимого поражения одной и более мозговых артерий отметили, что при гипокинетическом типе кровообращения эффект терапии значительно возрастает при совместном назначении сердечных гликозидов и Кавинтона.

Вероятнее всего, наиболее заметный эффект от применения Кавинтона при остром инсульте можно прогнозировать в случае

назначения его с первых минут или часов от начала заболевания при условии своевременной и успешной реканализации окклюзированной мозговой артерии. Препарату требуется быстрее расширить поле для его последующей деятельности – путем тромболитической терапии устранить окклюзию, и тогда эффективно проявятся его положительные свойства: избирательное улучшение кровотока в синдром-связанную область мозга, ноотропный, нейротекторный и антиоксидантный эффекты. Эти мероприятия обеспечат минимизацию и возможную обратимость структурного и функционального повреждения нейронов мозга. Таким образом, предстоит дальнейший поиск наиболее оптимальных комбинаций и схем лечения острого инсульта, при которых благотворный эффект Кавинтона проявится максимально.

Нарушения познавательной функции

Познавательная функция обычно ассоциируется со следующими характеристиками: память, внимание, ориентация, восприятие, фиксация информации, способность принимать решения.

Объяснение целостного механизма благотворного влияния Кавинтона на улучшение познавательных способностей является довольно сложной задачей. Его эмпирическая формула очень похожа на формулу нейромедиаторов. В большой степени эффект препарата опосредуется стимулирующим влиянием на уровень некоторых важных нейромедиаторов, которые вовлечены в передачу информации между нейронами, а также на нарушенный кровоток и обмен веществ в нейронах.

С целью изучения эффекта влияния Кавинтона на различные характеристики познавательных способностей проведено большое количество исследований в разных странах [41, 55, 70, 93, 104, 120]. Показано, что эффект

препарата обостряет умственную разрешающую способность мозга, которая имеет тенденцию ухудшаться с возрастом [138], особенно, если этому процессу не препятствовать. Препарат облегчает способность к обучению, помогает учиться и думать так ясно, как мозг человека на это способен.

В то же время следует учесть, что память и способности к обучению – не одно и то же. Обучение – фактически первый процесс формирования памяти, а память воспроизводит сохраненную информацию. На фоне лечения Кавинтоном улучшается и кратковременная, и долговременная память [44]. Кавинтон может быть полезным для улучшения формирования новых блоков памяти при использовании его в процессе обучения. В этом направлении проводятся новые исследования [89].

По оценке эффективности терапии Кавинтоном на характеристики познавательной способности у людей имеется ряд исследований, результаты которых были опубликованы в журнале Американского общества гериатров. В трех исследованиях, включивших приблизительно 120 пациентов, улучшение памяти наблюдалось у 75-86% пациентов при тестировании по различным общепринятым шкалам и критериям [41, 54, 76].

Деменция

Прежде всего грубые нарушения высокоорганизованных мозговых функций формируются вследствие болезней мозга (типа Альцгеймера, Паркинсона, опухолей мозга, нейроинфекции, нарушений сосудистого кровообращения) или повреждения (мозговой травмы, инсульта, нейротоксинов типа этилового спирта, наркотиков, некоторых лекарств). Могут иметь сопутствующее влияние особенности питания и хронический дефицит ряда витаминов из группы В, причем обратимого характера. Имеются наблюдения, что чрезмерное получение инфор-

мации по телевизору может способствовать развитию деменции [39]. Определенная часть телевизионного материала вызывает повышенную секрецию глюкокортикоидов и приводит к стрессу, который при хроническом варианте способствует повреждению нейронов в гиппокампе, основном регионе мозга, напрямую вовлеченном в познавательную функцию и процессы памяти. Поэтому постоянное напряжение мозга может увеличивать риск более раннего появления деменции. Есть наблюдение, что более чем у 90% пациентов, находящихся на многолетнем домашнем уходе в связи с инвалидностью, выявляются признаки прогрессивного уменьшения интеллектуальной функции по типу деменции [94].

В то же время есть ряд компенсаторных механизмов, которые минимизируют неблагоприятные последствия при этих медленных деструктивных процессах: оболочка миелина, покрывающая поверхность волокон нервных клеток, становится более толстой; у нейронов развивается более разветвленная сеть аксонов, которая способствует более быстрому и разностороннему межклеточному взаимодействию, что в конечном счете благотворно влияет на ментальные функции.

Считается, что эффективность от терапевтических мероприятий при лечении деменции может непосредственно зависеть от их своевременности. Поскольку выбор радикальных методов лечения весьма ограничен, более доступным методом лечения считается медикаментозный, особенно с учетом экономичности, эффективности и безопасности [46, 81].

Медикаментозное лечение проявлений деменции является комплексным и заключается в использовании сосудорасширяющих средств, ноотропов, психостимуляторов, ацетилхолинэргических препаратов, нейропептидов, монаминэргических препаратов, ганглиозидов и фос-

фатидилсерина [119, 128]. Полезными могут быть специальные питательные добавки и представители витаминов группы В [63]. Общая цель исследований при лечении деменции состоит в том, чтобы найти препараты, обладающие поливалентным положительным эффектом и на познавательные функции, и на активность мозга, и на компенсацию различных нейропсихологических недостатков на основе собственных вазодилатирующих, ноотропных и нейропротекторных механизмов влияния [65]. Именно такими эффектами обладает Кавинтон.

В журнале Американского общества гериатров в 1987 году были опубликованы результаты двойного слепого исследования, проведенного R. Balestreri с соавт. [41] при участии 42 пациентов с сосудистой сенильной деменцией. Пациенты принимали 10 мг Кавинтона три раза ежедневно в течение 40 дней и затем 5 мг три раза ежедневно в течение 60 дней. Оценка эффективности медикаментозной терапии осуществлялась с использованием известных психометрических шкал и стандартизованных тестовых методик. На основании клинического улучшения течения заболевания у 56% пациентов было сделано заключение о его высокой эффективности у этой группы больных.

Депрессия

Показано, что Кавинтон влияет на увеличение уровня серотонина, нейромедиатора, регулирующего эмоции, механизмы боли и сна. Пониженный уровень серотонина ассоциируется с депрессией, шизофренией, болезнью Альцгеймера, нарушениями сна, аппетита и т.д. [130].

Наряду с потерей памяти, депрессия может быть симптомом нарушений мозгового кровообращения или сосудистой деменции. Уменьшение количества серотониновых нейронов и его нейромедиаторных способностей при нормальном процессе старения или нейропсихиатрической патологии

способствуют развитию депрессии [100]. Недавнее исследование показало, что различные нарушения серотонэргических функций вовлечены в патогенез депрессии. Это облегчило внедрение новых фармакологических средств с большим терапевтическим потенциалом, например, селективных ингибиторов перепоглощения серотонина. Эти средства, эффективные при лечении депрессии, могут иметь большую эффективность и при некоторых эмоциональных нарушениях [40].

Мигрень

Роль серотонина в патогенезе мигрени была подтверждена динамикой циркулирующих концентраций серотонина и его метаболитов на фоне приступов мигрени и способностью активаторов высвобождения серотонина вызывать мигреноподобные симптомы. Эффективное применение агонистов серотониновых рецепторов в клинической практике для лечения проявлений мигрени подтверждает ключевую роль серотонина в молекулярном механизме развития мигрени [69]. Механизм действия большого количества антимигренозных средств опосредуется взаимодействием с серотонином и его рецепторами [131]. Итальянские исследователи подтвердили, что при постменопаузальном синдроме, в условиях возрастающего катаболизма и/или снижения синтеза серотонина в мозге, появляется более высокая предрасположенность пациенток к мигрени [60].

Сегодня есть все основания считать, что Кавинтон, увеличивая уровень серотонина, мог бы быть полезен в профилактике и лечении пациентов с проявлениями мигрени в составе комбинированной терапии.

Механизмы действия Кавинтона

Проведенными ранее исследованиями с Кавинтоном были обозначены 5 главных фармакологических и биохимических

механизмов его действия [99, 118, 136, 146]: селективное (избирательное) улучшение кровообращения мозга и потребления кислорода без существенного изменения показателей центральной гемодинамики; повышение толерантности мозга к гипоксии и ишемии; противосудорожная эффективность; ингибирующий эффект в отношении фермента фосфодиэстеразы; улучшение реологических характеристик крови и антитромбоцитарная активность.

Впоследствии было также показано, что Кавинтон обладает прямым нейропротекторным механизмом влияния на клетки мозга, как *in vitro*, так и *in vivo*. Этот механизм опосредуется непосредственным ингибированием потенциал-зависимых нейрональных Na^+ -каналов, прямым ингибированием отдельных молекулярных каскадов, направленных на повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , возможным ингибированием β_1 и β_2 -адренорецепторов и, в меньшей степени, ингибированием перепоглощения аденозина [118].

Основные механизмы действия Кавинтона

Препарат обладает прямым вазодилатирующим и спазмолитическим действием на сосуды мозга. Одним из типовых механизмов действия миотропных вазодилататоров является блокада фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (Ca^{2+} -кальмодулин-зависимый тип) с накоплением цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов [22, 74, 84, 126]. По данным одних авторов, в реализации эффекта Кавинтона участвует только цГМФ [74, 123], в то время как другие авторы указывают на вовлечение в эффект как цГМФ, так и цАМФ [103]. Показано, что нейромедиатор серотонин играет важную роль в регуляции сократительной деятельности магистральных артерий мозга и участвует в спазме его сосудов при различ-

ных церебральных сосудистых нарушениях [3, 26].

Кавинтон оказывает селективное улучшение мозгового кровообращения, в условиях ишемии и гипоксии – механизм, обратный «обкрадыванию». В серии многочисленных наблюдений различных авторов за особенностями влияния Кавинтона на мозговой кровоток особый акцент делается на том, что препарат способен перераспределять и усиливать кровообращение к синдром-связанным (поврежденным) участкам головного мозга без эффекта «обкрадывания» интактных (здоровых) областей мозга и других участков тела [17, 28].

N. Miyata с соавт. [103] исследовали эффект применения Кавинтона на изолированных кровеносных сосудах. Результаты показали, что Кавинтон избирательно расширяет сосуды мозга, и этот эффект может служить предпосылкой для успешного лечения сосудистых заболеваний мозга, включая инсульт.

Динамика сопротивления сосудов мозга изучалась М. Miyazaki с соавт. [105] у пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга после курсового двухмесячного периода лечения Кавинтоном с использованием ультразвуковой методики оценки непрерывного и пульсового индексов тока крови во внутренней сонной артерии. Непрерывный индекс и индекс пульсового тока крови достоверно изменялись после приема Кавинтона (непрерывный индекс увеличивался, пульсовой индекс уменьшался), а существенное улучшение мозгового кровообращения особенно наблюдалось в местах локализации наиболее выраженных сосудистых изменений.

Кавинтон оказывает действие на мозговое кровообращение без негативного влияния на основные параметры показателей центральной гемодинамики. В. Kiss и Е. Karpati [84] в обзорной работе, оценивающей механизмы влияния Кавинтона, также отмети-

ли, что препарат избирательно усиливает мозговой кровоток и утилизацию кислорода без существенного сдвига в параметрах большого круга кровообращения.

Как показано в многочисленных клинических испытаниях, действие Кавинтона сопровождается улучшением периферического, мозгового и центрального кровообращения [105, 133, 143]. Наиболее положительным моментом в этих эффектах можно считать то, что препарат параллельно приводит к умеренному уменьшению артериального давления и практически не влияет на частоту сердечных сокращений.

F. Solti с соавт. [133] на фоне терапии Кавинтоном у пациентов с признаками гемодинамически значимого атеросклероза мозговых сосудов отметили увеличение мозговой фракции сердечного выброса. Однако на показатели центральной гемодинамики большого круга кровообращения и артериальное давление препарат активно не влиял. Незначительно уменьшалось общее сосудистое сопротивление. Было сделано предположение, что свою эффективность препарат должен проявлять максимально благоприятно в случаях мозговых нарушений, обусловленных патологией сердца и артериальной гипертонией. Эти же авторы в экспериментальных исследованиях на животных показали, что Кавинтон увеличивает мозговой ток крови без значимого влияния на уровень артериального давления или показатели сердечной гемодинамики [134].

Кавинтон активизирует дефицитный обмен веществ и увеличивает энергетическую емкость мозга путем улучшения утилизации глюкозы, кислорода и темпов синтеза АТФ. B. Gulyas, S. Szakall с соавт. [139] при помощи позитронно-эмиссионной томографии изучали влияние терапии Кавинтоном на метабо-

лизм глюкозы у пациентов с перенесенным инсультом. В заключении исследователей отмечено, что несмотря на отсутствие достоверных сдвигов локальных и общих показателей уровней глюкозы на фоне разового применения Кавинтона, терапия препаратом увеличивала доставку глюкозы (одновременно захват и высвобождение) через гематоэнцефалический барьер всего мозга в целом.

Эти наблюдения были подтверждены в исследовании H. Tohgi с соавт. [144], в котором пациенты пожилого и старческого возраста с явлениями сенильной деменции в течение трех недель ежедневно принимали Кавинтон в дозе 15 мг. Анализ результатов показал, что влияние препарата сопровождалось увеличением концентрации АТФ в эритроцитах, повышением показателей афинного насыщения гемоглобина кислородом. Намного успешнее протекал цикл Кребса, способствующий превращению глюкозы в собственную энергию. Было установлено, что у препарата отчетливо присутствует вазодилатирующий компонент на сосуды головного мозга и эффект активизации энергетической способности клеток мозга.

Кавинтон оптимизирует метаболизм мозга путем улучшения пластических свойств эритроцитов, уменьшения вязкости крови и агрегационной способности тромбоцитов. Уменьшение эластичности эритроцитов, с последующей их ригидностью, является одним из основных факторов, способствующих развитию отдельных сосудистых заболеваний мозга, в частности, развитию инсульта. В то же время отмечено, что упругость эритроцитов может изменяться под воздействием терапии, благодаря чему улучшаются микроциркуляция в капиллярах головного мозга и, как следствие этого, подача кислорода и глюкозы.

В известном исследовании

M. Hayakawa [72], проведенном в Университетском медицинском колледже г. Нагоя (Япония) на пациентах с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения, было продемонстрировано, что терапия Кавинтоном приводила к улучшению пластических способностей у эритроцитов при прохождении капилляров мозга.

Кавинтон обладает прямым нейропротекторным действием, защищая клетки мозга в условиях повреждающего влияния ишемии, гипоксии и нейротоксинов. В последнее время все шире обсуждается возможность того, что механизм действия Кавинтона не ограничивается его вазодилататорными свойствами и может дополняться непосредственным взаимодействием препарата с нервными клетками. В пользу такого предположения говорят данные, полученные в электрофизиологических экспериментах на животных и указывающие на выраженное изменение электрической активности нервных клеток при аппликации на них Кавинтона [5].

Результаты, свидетельствующие об идентичности эффектов Кавинтона и цГМФ, а также об отсутствии аддитивности эффектов этих препаратов, позволяют предполагать, что Кавинтон усиливает калиевый ток не путем прямого воздействия на калиевые каналы, а через повышение уровня внутриклеточного цГМФ [5, 27]. Это предположение подтверждается данными литературы, указывающими на способность Кавинтона повышать уровень цГМФ в клетке благодаря ингибированию Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой фосфодиэстеразы и/или активации гуанилатциклазы [123].

Кавинтон увеличивает концентрацию нейромедиаторов норадреналина, дофамина, ацетилхолина и серотонина, вовлеченных в процесс формирования сложных интегративных процессов. Locus coeruleus – би-

Кавинтон® форте

ЯСНЫЙ УМ, ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ

Способ применения и дозы.

Принимать внутрь после приема пищи.

Суточная доза 30 мг (по 1 таблетке 3 раза в день).

Максимальная суточная доза 60 мг (по 2 таблетки 3 раза в день).

Курс лечения - 3 месяца.

Побочные действия:

- депрессия ST, удлинение QT, тахикардия, экстрасистолия;
- изменение кровяного давления (чаще снижение), покраснение кожи;
- нарушения сна (бессонница, повышенная сонливость), головокружение, головная боль, общая слабость (симптомы могут быть проявлениями основного заболевания);
- тошнота изжога, сухость во рту;
- аллергические реакции.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- выраженные нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца;
- острая стадия геморрагического инсульта;
- врожденная непереносимость глюкозы, галактозы, лактозы, недостаточность лактазы;
- беременность и период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия.

Одновременное применение Кавинтона®Форте с β-блокаторами (хлоранололом, пиндололом), клопамидом, глибенкламидом, дигоксином, аценокумаролом или гидрохлортиазидом в клинических исследованиях не сопровождалось каким-либо взаимодействием между ними. Одновременное применение препарата и α-метил-допы иногда вызывало некоторое усиление гипотензивного эффекта, поэтому при таком лечении требуется регулярный контроль давления крови. Несмотря на отсутствие данных клинических исследований, подтверждающих воз-

можность взаимодействия, рекомендуется проявлять осторожность при одновременном назначении Кавинтона®Форте с препаратами центрального нервного действия, противоаритмическими и антикоагулянтными средствами.

Особые указания.

Наличие синдрома пролонгированного интервала QT и прием препаратов, вызывающих удлинение QT, требуют проведения периодического контроля ЭКГ. В случае непереносимости лактозы следует принять во внимание, что одна таблетка Кавинтона® содержит 140 мг лактозы, Кавинтона Форте® - 83 мг.

Учитывая побочные действия: головокружение, головная боль, следует воздержаться от управления автомобилем и рабочими механизмами.

Показания к применению:

- нарушения кровообращения головного мозга (в том числе: состояния после мозгового инсульта; сосудистая деменция; вертебробазилярная недостаточность; атеросклероз сосудов головного мозга; посттравматическая и гипертоническая энцефалопатия для снятия неврологических и психических симптомов нарушения мозгового кровообращения);
- хронические сосудистые заболевания сосудистой оболочки и сетчатки глаза
- снижение слуха перцептивного характера, болезнь Меньера, звон в ушах.

Условия отпуска из аптек.

По рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению!

РК-АС-5-№003960 от 15.12.2010.

Разрешение на рекламу №4109 от 30.05.2013.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

г. Алматы, ул. Нурлыбаева, 11.

тел.: (727) 258 26 22 (23), факс: (727) 262 00 58, e-mail: info@richter.kz

латеральный участок синеватого цвета, находящийся в дорзальных отделах ромбовидной ямки стволовой части мозга и проецирующийся в области сосредоточения главного двигательного и среднемозгового тракта ядер тройничного нерва. Было показано, что locus coeruleus вовлечен в тонкие механизмы, регулирующие поведение, обучаемость, память, эмоции (беспокойство, напряжение и др.), пробуждение и автономную ауторегуляцию [118, 149].

Н. Olpe с соавт. [113] показали, что Кавинтон, как производное винкамина, является эффективным активатором нейронов locus coeruleus. Эта группа нейронов диффузно распределяет свои норадреналин-секретирующие волокна по всей коре головного мозга и вплетается в сложные механизмы деятельности головного мозга (мышление, планирование, интегрирование). Авторы обращают внимание на то, что количество нейронов locus coeruleus уменьшается с возрастом, причем у мужчин быстрее, чем у женщин. Уменьшение количества и активности нейронов locus coeruleus, возникающее при старении, играет ведущую роль в ухудшении концентрации, скорости обработки информации, мышления и памяти.

Способность Кавинтона улучшать мощность функционирования остающихся нейронов этого норадреналинового кластера мозга превращает его в потенциальный «стимулятор умственных способностей» [61, 113]. В исследовании по изучению влияния Кавинтона на функции познания у анестезированных крыс были получены прямые электрофизиологические доказательства того, что Кавинтон обладает способностью увеличивать функционирование нейронов locus coeruleus и активность норадренергических проводящих путей, ответственных за стимулирующее влияние

на познание и расширение объема памяти [61].

Было показано, что терапия Кавинтоном увеличивает уровень предшественника норадреналина – допамина. Этот нейромедиатор выявляется в различных нейронных областях (нигростриальная, мезолимбическая, мезокортикальная) и ответствен за информационную передачу в пределах краевых и корковых сетей, а также особенности поведения [85]. Влияние допамина в прифронтальной коре модулирует у приматов и человека способности рабочей памяти [92]. Нарушения в этой области ассоциируются с шизофренией, а низкий уровень допамина – с болезнью Паркинсона.

Кавинтон обладает антиоксидантными свойствами. Ранее Н. Olpe с соавт. [112] сообщали, что он функционирует как мощный антиоксидант, и предотвращает повреждение клеток мозга циркулирующими свободными радикалами. В 1999 году S. Stolc [137] отметил, что у пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга при ишемическом повреждении нейронов свободные радикалы играют ведущую роль и что нейтрализация их антиоксидантами, в частности, соединениями индола, включая Кавинтон, может минимизировать гибель клеток.

Кавинтон обладает ноотропными свойствами. Эффективность Кавинтона при лечении различных проявлений нарушенных когнитивных способностей широко известна. В частности, G. Tesco с соавт. [99] из Национального института Здоровья (США) сообщили, что функции долговременной памяти зависят от функционального состояния нейронных цепей. Этот процесс требует адекватных энергетических ресурсов и зависит от состояния потенциал-зависимых потоков калия.

S.L. Erdo, P. Molnar, V. Lakics с соавт. [56] на модели нейронов

коры головного мозга крыс заключили, что Кавинтон, как производное алкалоидов Барвинка, является потенциальным блоатором натриевых каналов, что по-видимому и обуславливает положительный фармакологический и терапевтический эффекты при нарушении ментальных способностей.

Китайские исследователи Y. Wei, N.C. Shi, C.S. Zhong с соавт. [150], изучавшие влияние Кавинтона, обнаружили также, что препарат обратимо блокирует токи натрия и в кардиомиоцитах. Блокада токов натрия концентрационно-зависимым и потенциал-зависимым образом происходила на 13-75%. В фазу деполяризации мембранного потенциала ингибирующий эффект Кавинтона на натриевый ток оставался столь же высоким и превышал 50%.

Кавинтон обладает свойствами антагониста кальция. Механизм действия блокаторов кальциевых каналов связан с блокадой высокопороговых потенциал-зависимых кальциевых каналов, пронизывающих мембраны нервных клеток [15]. Взаимодействие кальция с анионными группировками белковых молекул способствует переводу ферментов в активное состояние, что сопровождается активацией кальций-зависимого метаболизма. Особое значение имеет комплекс кальция с белком кальмодулином, который контролирует активность многих биохимических процессов. Хорошо известна и роль кальция в электрической активности клеток, поскольку поступление кальция в клетку несет положительные заряды и усиливает деполяризацию. Высокозависимы от внутриклеточной концентрации катиона многие ферменты, активация которых опосредует развитие физиологических эффектов [15].

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале

Терапевтический потенциал и перспективы применения препарата Сермион (ницерголин) в неврологической практике



Дамулин И.В.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Ницерголин (сермион) является гидратированным полусинтетическим производным эрголина (содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты). Фармакотерапевтическая эффективность этого препарата определяется двумя основными свойствами: α -адреноблокирующим действием, приводящим к улучшению кровотока, и прямым воздействием на церебральные нейротрансмиттерные системы – норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Ницерголин применяют для лечения цереброваскулярной недостаточности, когнитивных нарушений у пожилых, включая различные формы деменции, а также ряда других нарушений, преимущественно сосудистого характера [1–4, 9, 16, 18]. Препарат был разработан в конце 60–х годов XX века, а в клинической практике он начал использоваться с 70–х годов, вначале в Италии, а затем и в других странах [16, 18]. В настоящее время ницерголин зарегистрирован более чем в 50 странах мира (в Европе, Азии, Латинской Америке) [18].

В клиническом аспекте ницерголин первоначально рассматривался как сосудистый препарат, действующий антагонистически на α_1 -адренергические рецепторы, и его терапевтическую эффективность связывали с расширением сосудов, снижением сосудистого сопротивления и увеличением артериального кровотока [1, 8, 16, 18]. Поэтому он применялся в основном для лечения деменции, обусловленной сосудисто-мозговой недостаточностью. Однако дальнейшие исследования показали, что ницерголин обладает гораздо более широким спектром действия – на молекулярном и клеточном уровнях, действуя не только на сосуды, но и форменные элементы крови (тромбоциты) и нейроны [18]. В настоящее время

препарат используется при деменциях различного генеза (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция), цереброваскулярных нарушениях (включая инсульт, транзиторные ишемические атаки, постинсультные нарушения, мигрень), периферических сосудистых расстройствах (облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей), нарушениях равновесия вестибулярного генеза, при глаукоме, болезни Паркинсона, а также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы [18].

При пероральном приеме препарат имеет линейную фармакокинетику, которая практически не зависит от возраста; он быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте [1, 18]. Прием

пищи существенного влияния на всасывание ницерголина не оказывает. В отличие от другого производного спорыньи – гиндергина, ницерголин выделяется преимущественно с мочой (80%) в виде метаболитов, и лишь около 20% – с калом [1, 18]. На здоровых добровольцах было показано, что после приема таблетированного препарата его максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 3 ч, а период полужизни составляет около 15 ч [18]. Ницерголин обычно назначается в дозе 30 мг 2 раза в день, продолжительность курса терапии составляет от 2 до 12 мес. и более [16, 18]. В азиатских странах ницерголин обычно применяется в меньших дозах (впрочем, как и другие препараты аналогичного действия) [18].

Механизм действия

Данные многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о широком спектре действия ницерголина, что объясняет его эффективность при различных по этиологии и патогенезу заболеваниях. Он улучшает когнитивные функции вне зависимости от этиологии болезни [6].

На фоне назначения ницерголина отмечается повышение регионального мозгового кровотока, улучшение процессов утилизации глюкозы, активация синтеза белков [1, 2, 4, 16, 18]. Содержащийся в составе молекулы ницерголина остаток никотиновой кислоты оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие на мышечную оболочку сосудов, особенно сосудов головного мозга и конечностей. В эксперименте было показано, что ницерголин снижает сопротивление сосудов каротидной и вертебрально-базиллярной систем и улучшает церебральный кровоток и метаболизм [18]. Отмечено положительное влияние курсового приема ницерголина на показатели липидного обмена [3].

Возникающее в результате действия ницерголина улучшение метаболических процессов в паренхиме головного мозга было подтверждено данными спектроскопии [18]. При этом в литературе подчеркивается, что этот препарат положительно влияет на базовые, фундаментальные молекулярные процессы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования деменции [16, 18].

Одним из механизмов действия ницерголина является дезагрегирующий эффект, обусловленный снижением агрегации тромбоцитов и увеличением пластичности эритроцитов, что в сочетании с влиянием на церебральные сосуды приводит к улучшению регионарного мозгового кровотока в ишемизированной ткани [1, 18]. С учетом положительного влияния на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов ницерголин рассматривают

в качестве лекарственного средства, снижающего риск развития тромбоэмболических церебральных осложнений [18].

Изучение состояния микроциркуляции бульбарной конъюнктивы показало, что под влиянием курсового лечения ницерголином отмечается ускорение кровотока и уменьшение выраженности сладж-синдрома [3]. Этот эффект чаще регистрировался в артериолах и капиллярах и менее четко – в венах. У $1/3$ обследованных наблюдалось расширение сопряженных артериол, достигавшее 10% от исходного диаметра, а у 15-30% больных (в зависимости от возраста) отмечалось увеличение количества функционирующих капилляров на единицу площади бульбарной конъюнктивы [3]. У $1/3$ пациентов пожилого возраста по данным этого исследования наблюдалось исчезновение или уменьшение периваскулярного отека.

В последнее время показано его влияние на процессы нейропластичности [8, 16, 18] и механизмы нейропротекции [2, 7]. При этом важно заметить, что нейропротективные свойства ницерголина не связаны с его непосредственным действием на норадренергические α_1 -рецепторы и на серотонинергические 5-HT_{1A}-рецепторы, а носят глобальный характер. В немалой степени это связано со способностью ницерголина, действуя через эндогенные нейротрофические факторы, обеспечивать трофические функции холинергических нейронов [16], что приводит к их выживанию в патологических условиях, в том числе и при старении [10]. Экспериментальные данные свидетельствуют об увеличении концентрации фактора роста нервов в лобных отделах головного мозга у старых животных (крыс), которые получали ницерголин [18]. Эти механизмы объясняют способность сермиона (ницерголина) замедлять прогрессирование когнитивных расстройств при сосудистой патологии головного

мозга и при болезни Альцгеймера [6]. Полученные в настоящее время данные свидетельствуют о способности ницерголина «защищать» нейроны от токсического воздействия бета-амилоида, замедляя таким образом прогрессирование болезни Альцгеймера [7].

В экспериментальных исследованиях был показан нейропротективный эффект ницерголина при гипоксии, даже в условиях гиперкапнии, когда церебральные сосуды находятся в состоянии дилатации, что свидетельствует о его непосредственном влиянии на паренхиму головного мозга [8]. Было установлено, что введение ницерголина в желудочки головного мозга влияет как на артериальное давление, так и на частоту сердечных сокращений у собак в условиях анестезии, а также ингибирует T- и L-типы нейрональных кальциевых каналов [8]. Нейропротективные свойства этого препарата проявляются в защите нейронов от гибели в условиях оксидантного стресса [16, 18]. При назначении ницерголина снижаются процессы перекисного окисления липидов и уменьшается избыточное образование свободных радикалов. Имеются данные [16], что антиоксидантный эффект ницерголина сопоставим с эффектом классического антиоксиданта токоферола (витамина E). Ницерголин действует также на процесс апоптоза [2, 16].

Ницерголин повышает синтез ацетилхолина, активируя холинацетилтрансферазу, повышает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, уменьшает распад ацетилхолина путем ингибирования ацетилхолинэстеразы, а также действует на постсинаптические M-холинорецепторы в центральной нервной системе [18]. Он увеличивает уровень ацетилхолина в коре и стриатуме старых животных (крыс), при этом изменения уровня у молодых животных не отмечается [15, 18]. Кроме того, ницерголин восстанавливает связанное с возрастом снижение

уровня ацетилхолина в области гиппокампа [15, 16, 18]. Ингибирование ацетилхолинэстеразы при использовании ницерголина вполне сопоставимо с аналогичным эффектом физостигмина, хотя и уступает эффекту такрина [16]. Снижение активности ацетилхолинэстеразы в головном мозге после внутривенного и интраперитонеального введения ницерголина было подтверждено в эксперименте [18]. Выявленные изменения ацетилхолинергической системы у экспериментальных животных сопровождались лучшим выполнением тестов на мнестические функции [18]. Дополнительный положительный эффект ницерголина обусловлен его влиянием на другие нейротрансмиттерные системы (адренергические, серотонинергические) [15, 16].

У животных, получавших ницерголин, отмечается улучшение выполнения заданий, связанных с мнестической деятельностью [15]. При этом степень улучшения возрастает при увеличении продолжительности курса терапии [15].

Ноотропная и антиамнестическая активность ницерголина была подтверждена на моделях экспериментальной церебральной ишемии и при использовании токсических агентов, избирательно нарушающих мнестические функции [18].

Клинические исследования

Ницерголин с успехом используется для лечения деменций различного генеза [1, 9, 11, 16, 18]. Положительный эффект препарата в виде уменьшения выраженности когнитивных и поведенческих расстройств отмечается по некоторым данным почти у 89% больных (при назначении плацебо улучшение, обычно преходящее по характеру, отмечается в 26-50% случаев) [18].

В первых исследованиях, посвященных изучению эффективности ницерголина при деменциях, для оценки использовались клиническая гериатрическая шка-

ла Сандоз (SCAG) и шкала общего клинического впечатления (CGI), в последующих работах применялись краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и шкала для оценки болезни Альцгеймера (ADAS) [18].

Различия в клиническом эффекте между группой пациентов, получавших ницерголин, и получавших плацебо, составляет от 5 до 30% – в зависимости от длительности курса терапии и характеристик включенных в исследование больных [9].

Данные клинических исследований [13, 14, 18] свидетельствуют, что при лечении ницерголином происходит улучшение в состоянии пациентов как с болезнью Альцгеймера, так и с сосудистой (мультиинфарктной) деменцией на фоне терапии ницерголином. Кроме того, препарат эффективен и при деменции смешанного (альцгеймеровского и сосудистого) типа [11, 18]. Помимо непосредственного положительного эффекта на когнитивные функции отмечено довольно быстрое уменьшение выраженности апатии [11].

Так, значительное улучшение отмечено у более молодых больных и у пациентов с менее выраженными когнитивными нарушениями [18]. Кроме того, считается, что терапия ницерголином приводит к заметному улучшению при сосудистой деменции, чем при болезни Альцгеймера или при других типах деменции [18]. Однако возможно, что обусловлено это различиями в дизайне проведенных к настоящему времени исследований. Любопытно заметить, что влияние терапии на динамику латентности волны P300 когнитивного вызванного потенциала при сосудистой (мультиинфарктной) деменции и болезни Альцгеймера по характеру не отличаются друг от друга [18].

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после курса терапии ницерголином наблюдается улучшение субъективного состояния в виде уменьшения или прекращения головных болей,

головокружения, шума в голове, утомляемости [3]. По данным нейропсихологического тестирования выявлено достоверное уменьшение времени выполнения заданий по таблицам Шульте [3]. Важно заметить, что положительное действие препарата сохранялось в течение длительного времени после окончания курса терапии.

Эффект ницерголина носит дозозависимый характер, что подтверждено результатами электрофизиологических методов исследования [16]. На фоне терапии ницерголином у пациентов с деменцией увеличивается α - и β -активность на ЭЭГ – в сочетании со снижением θ - и Δ -волн, что, в свою очередь, коррелирует с улучшением внимания, памяти [1, 13, 14].

Улучшение в когнитивной сфере происходит параллельно увеличению скорости кровотока в средней и передней мозговых артериях, а также в правой теменной области [18].

Следует отметить, что ницерголин рассматривается как эффективный препарат для лечения различных типов сосудистой деменции, включая мультиинфарктную деменцию [5, 12]. С увеличением продолжительности курса лечения с 6 до 12 мес. увеличивается и эффективность терапии [9]. Помимо этого на фоне лечения ницерголином замедляется прогрессирование когнитивных расстройств [16], а различия между группой больных, получающих ницерголин, и получающих плацебо, нарастают с увеличением срока исследования [11]. В этой связи весьма показательны результаты оценки эффективности ницерголина при длительной (24 мес.) терапии у пациентов с лейкоареозом на фоне артериальной гипертензии, но без деменции, – в группе больных, получавших препарат, отмечалось замедление прогрессирования когнитивных расстройств, а по некоторым нейропсихологическим параметрам (память, внимание) – их улучшение [6].

Эффективность препарата при

умеренной и выраженной болезни Альцгеймера была подтверждена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, проведенном в 33 европейских центрах (Италии, Швеции, Великобритании, Бельгии и Германии) [17].

Еще одним из показаний для назначения этого препарата являются постинсультные нарушения [3, 18]. Помимо улучшения в когнитивной сфере, что подтверждается данными исследования волны P300 когнитивного вызванного потенциала, у пациентов отмечено и уменьшение выраженности постинсультного двигательного дефекта [18]. Наиболее значительный результат отмечен у больных с меньшей степенью гемипареза. Таким образом, применение ницерголина у пациентов, перенесших инсульт, улучшает течение реабилитационного периода, ускоряет восстановление как когнитивных, так и двигательных функций, положительно отражаясь в конечном итоге на качестве жизни пациентов.

Исследования эффективности ницерголина при болезни Паркинсона немногочисленны, однако и тут было отмечено уменьшение выраженности когнитивных, эмоционально-личностных и поведенческих расстройств на фоне терапии этим препаратом [18].

Положительное действие ницерголина отмечено и при мигрени. Оно заключается в уменьшении выраженности головной боли и прекращении приступов [3].

Показанием для назначения ницерголина являются также нарушения равновесия, обусловленные вестибулярной дисфункцией. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о способности этого лекарственного средства улучшать компенсацию вестибулярных нарушений, благодаря его допаминергическим эффектам [18]. У больных с нарушениями равновесия и головокружением как ведущим симпто-

мом положительная динамика в состоянии, сопровождающаяся и улучшением качества жизни, отмечается в 44-78% случаев [18]. Результаты клинической оценки были подтверждены данными постурографии. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после курса терапии ницерголином отмечено уменьшение головокружения, уменьшение или исчезновение пошатывания при выполнении пробы Ромберга [3].

Безопасность и переносимость

Препарат характеризуется хорошей переносимостью [6, 11, 16, 17]. В частности, характер, частота возникновения и выраженность побочных реакций у пациентов, получающих ницерголин, вполне сопоставимы с действием плацебо [6, 16, 18]. При этом, даже если побочные явления и возникают, то они имеют тенденцию к снижению по мере продолжения терапии [1]. Среди побочных реакций, довольно типичных для всего класса производных спорыньи, следует отметить жалобы на сухость во рту, запоры, диарею. При пероральном приеме препарата систолическое и диастолическое давление существенно не меняются, и лишь иногда слегка снижаются (без статистически значимой разницы с больными, получающими плацебо) [18]. При однократном внутривенном введении ницерголина уже на 5-й минуте было выявлено снижение артериального давления, которое к концу первого часа возвращалось к исходному уровню [3]. В связи с этим подчеркивается определенная осторожность при внутривенном введении ницерголина пациентам старших возрастных групп [3]. У пациентов с исходно высоким артериальным давлением после введения препарата может отмечаться головная боль распирающего характера [3].

Как было установлено В. Winblad и соавт. [17], в группе пациен-

тов, получавших ницерголин, побочные эффекты, потребовавшие прекращения лечения, отмечались в 8,5% случаев, в группе, получавшей плацебо, – в 8,3% случаев. На фоне терапии ницерголином не отмечается статистически значимых изменений витальных функций и лабораторных показателей, за исключением некоторого повышения в ряде случаев уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, которое не сопровождается какой-либо клинической симптоматикой [16, 17]. Однако это необходимо учитывать у больных с указанием в анамнезе на подагру.

Ницерголин используется в клинической практике почти 40 лет. За это время накопился значительный опыт применения этого препарата при различных патогенезах состояний. И если первоначально ницерголин рассматривался как исключительно «сосудистое» лекарственное средство, приводящее к улучшению церебрального кровотока вследствие антагонистического влияния на α_1 -адренорецепторы, то в дальнейшем был продемонстрирован существенно более широкий спектр его действия. Ницерголин положительно влияет на холинергическую и катехоламинергическую нейротрансмиттерные системы, ингибирует агрегацию тромбоцитов, улучшает церебральный метаболизм, увеличивая утилизацию кислорода и глюкозы, обладает антиапоптозной, антиоксидантной и нейротрофической активностью. Все это позволяет рассматривать ницерголин не только в качестве симптоматического средства, но и средства, обладающего нейропротективным действием. Сочетание эффективности с хорошей переносимостью делают препарат сермион (ницерголин) весьма востребованным, особенно в нейрорегериатрической практике.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» 12/2010



ОРТА АЗИЯ
 ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯЛЫҚ АПТАСЫ — 2013
 ЦЕНТРАЛЬНО-АЗИАТСКАЯ
 ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ — 2013
 CENTRAL ASIA
 GASTROENTEROLOGY WEEK — 2013

АЛМАТЫ, 17.09.2013 – 21.09.2013



БАУЫРДЫ ЗЕРТТЕУ ЖӨНІНДЕГІ ЕУРОПАЛЫҚ АССОЦИАЦИЯНЫҢ
 ҚОЛДАУЫМЕН ӨТЕТІН ТМД ГЕПАТОЛОГТАРЫНЫҢ КОНГРЕСІ

КОНГРЕСС ГЕПАТОЛОГОВ СНГ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ЕВРОПЕЙСКОЙ
 АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ПЕЧЕНИ

CIS HEPATOLOGY CONGRESS ENDORSED BY EUROPEAN
 ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

АЛМАТЫ, 20.09.2013

Тимирязев к-сі, 42,
 «AtakentParkHotel»

ул. Тимирязева, 42,
 «AtakentParkHotel»

«AtakentParkHotel»,
 42, Timiryazev Str.

WWW.KASL.KZ

WWW.NCVB.KZ

Гистохимическая диагностика в клинике редких нервно-мышечных заболеваний



Шатилло А.В.

Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков

На сегодня в медицине можно считать сформированным относительно новое направление под названием «миология». Импульсом для его формирования послужила озабоченность группы общественных организаций в США отсутствием качественной медицинской помощи больным с редкой, преимущественно нервно-мышечной патологией. Эта озабоченность и предпринятые общественными организациями усилия вылились в ряд законодательных актов [1], которые не только обязали систему здравоохранения обратить внимание на данную проблему, но и гарантировали преференции фармацевтической промышленности для разработки орфанных препаратов. Несколько лет спустя аналогичные законодательные акты были приняты Европейским союзом, а в 1995 году было создано Всемирное миологическое общество (www.worldmusclesociety.org), что стало отражением нарастающих темпов развития этого раздела неврологии. До создания этой организации Всемирное неврологическое общество раз в 4 года организовывало конгрессы, посвященные вопросам миологии, и уже к тому времени такая частота стала явно недостаточной для обмена последними достижениями в области миологии между специалистами.

Миология как раздел клинической медицины имеет ряд особенностей. Во-первых, это большой перечень нозологий с низкой индивидуальной распространенностью/заболеваемостью. Во-вторых, при наличии большого количества «классических» четко различимых по клинико-анамнестическим характеристикам нозологий существует огромное количество переходных форм и фенотипов, которые в качестве объединяющего признака имеют поражение мышечной ткани различной степени выраженности. И наконец, большинство заболеваний, относящихся к компетенции миологии, связаны с нарушениями структуры ДНК. Эти особенности наглядно демонстрирует сообщение китайских авторов [2], где описывается случай нервно-

мышечного заболевания, манифестирующего симптомокомплексом миотонической дистрофии при наличии гомозиготной делеции гена *SMN1*, с которой связывают проявления спинальных мышечных атрофий, классический вариант которых имеет мало общего с миотоническими дистрофиями.

В связи с вышесказанным следует отдельно упомянуть о значении молекулярно-генетической диагностики. В современной медицине имеется отчетливая тенденция к включению данных о тех или иных особенностях генотипа в описание патологического состояния, а для моногенных заболеваний обнаружение и описание мутации является финальным этапом диагностического процесса. Однако перечень наследственно обусловленных заболеваний, для

которых не описаны определенные мутации, по-прежнему остается очень большим, а количество известных постоянно увеличивается. Кроме того, поиск некоторых видов мутаций остается сложным и дорогостоящим. По этим причинам в наиболее компетентных и технически оснащенных центрах экспертизы, специализирующихся на диагностике ограниченной группы редких нервно-мышечных заболеваний, доля больных с молекулярно-генетическим подтверждением диагноза не превышает 75%, а чаще приближается к 60%.

Такая ситуация в сфере молекулярно-генетической диагностики обуславливает сохраняющуюся важность и значимость для постановки миологического диагноза как клинико-анамнестических данных, так и данных дополни-

тельных методов обследования – они позволяют ограничить и направить в нужную сторону поиск мутации либо отказаться от него. Особое место среди дополнительных методов обследования занимает морфологическое и гистохимическое исследование мышц.

Существует немало исключений из описанной схемы диагностического поиска. Например, при классическом варианте конечностно-поясной формы мышечной дистрофии 1В или мышечной дистрофии Дюшенна направление на молекулярно-генетическое тестирование до биопсии является вполне допустимым и желательным, а выполнение биопсии у ребенка со спинальной мышечной атрофией подразумевает недостаточную компетентность специалиста, рекомендовавшего ее. Тем не менее, в большинстве клинических ситуаций гистологические методики предоставляют наибольший объем специфической информации, позволяющей сформировать достоверный миологический диагноз.

На рис. 1 схематически показана концепция диагностического поиска в клинике с доминирующей первично-мышечной патологией. На рис. 1 сознательно опущены два источника важной информации – данные магнитно-резонансного томографического (МРТ) исследования мышц и электромиографическое (ЭМГ) исследование. МРТ-исследование требует, во-первых, специфического опыта исследователя, во-вторых, высокопольных томографов (не менее 1 Тл). В Украине в настоящее время имеется дефицит обоих из упомянутых составляющих. Что касается ЭМГ, то это исследование в Украине назначается больным с миопатиями неоправданно часто – по соотношению показателей стоимости, достоверности и информативности при заболеваниях, сопровождающихся поражением



Рисунок 1. Составные части диагностического алгоритма в клинике нервно-мышечной патологии

мышцы, оно уступает достаточно доступному определению уровня креатинкиназы крови. Кроме того, в рутинном варианте ЭМГ не может использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания или эффективности терапии, как это часто можно видеть в медицинской документации больных.

Поскольку данная публикация не претендует на роль всеобъемлющего обзора по методам диагностики в клинике нервно-мышечных заболеваний, ее целью является лишь популяризация более широкого использования гистологических методов в Украине. Представленные ниже клинические случаи, надеемся, смогут продемонстрировать практическую пользу их применения.

Ребенок М., 5 лет, мужского пола, при поступлении жалоб не предъявляет. Бабушка мальчика сообщает, что, несмотря на очевидные функциональные ограничения, связанные с ортопедической патологией, ребенок живой, двигательно-активный и его функциональные/двигательные возможности имеют тенденцию к улучшению. Основная цель обращения – уточнение прогноза заболевания и решение вопроса о возможности хирургической коррекции патологии тазобедренного сустава.

Анамнез болезни и жизни. Родился от 3-й беременности, 2-х родов. Со слов бабушки, ребен-

ка принесли на кормление на 5-е сутки, что было объяснено желтухой, выписан из роддома на 7-е сутки. С рождения обращали на себя внимание «висящие, как плети», кисти и общая вялость, как мышечная, так и психическая. При самостоятельном обращении в областной неонатологический центр сразу был госпитализирован, а выписан приблизительно через 1 месяц. В раннем возрасте постоянно получал медикаментозную терапию, а также «гипсовался» до 1,5 года в связи с ортопедической патологией; после снятия гипса пошел приблизительно в 2 года; в дальнейшем двигательные и психические функции имели тенденцию к развитию и улучшению. Ребенок имеет отягощенный семейный анамнез – «отец был болезненный и имел нездоровый вид», его теть (дочь бабушки по материнской линии) имеет многочисленные дизэмбриогенетические проявления (заячья губа, декстрокардия, незаращенный боталлов проток).

Соматический статус. Строение лицевого черепа со стигмами дизэмбриогенеза, грудная клетка воронкообразная. Кожа и видимые слизистые чистые, розовые. Обращает на себя внимание выраженная дряблость кожи. Рост в пределах возрастной нормы. Несколько пониженного питания. Аускультативно дыхание везикулярное, тоны сердца ритмичные, ясные (по данным функциональных методов исследования

– сердечная деятельность в норме). Живот мягкий, безболезненный.

Неврологический статус. Иннервация черепно-мозговыми нервами – норма. Сухожильные рефлексы не вызываются. Мышечная сила снижена до 4 баллов, в дистальных отделах, проксимальная группа – в пределах нормы; мышечный тонус умеренно снижен. Акт ходьбы нарушен вследствие сочетанной ортопедической патологии. Обращает на себя внимание рекурвация, преимущественно в правом коленном суставе, и патологическая поза за счет компенсаторного перекоса тазового пояса. Динамические координаторные пробы выполняет нечетко, с негрубым интенционным тремором, без значимой асимметрии сторон. Статика не нарушена. Психический статус – без значимой патологии, объем знаний и представлений, а также поведение в пределах возрастной нормы.

Из данных дополнительных методов обследования обращают на себя внимание гиперлактатемия – 1,56 ммоль/л (норма 0,4-1,4) и гиперпируватемия – 0,215 ммоль/л (норма 0,034-0,114), а также повышенный уровень креатинкиназы – 360 ед. (норма 24-190).

Представленная информация о больном в первую очередь заставляет думать о варианте врожденной структурной миопатии, а также, учитывая доминирующий на момент обращения синдром соединительнотканной дисплазии, о синдроме Элерса-Данлоса, в структуре которого часто встречается относительно доброкачественная

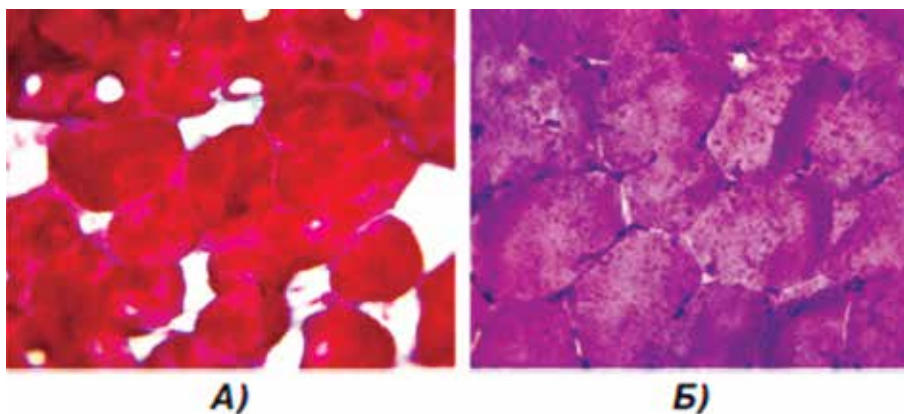


Рисунок 2. А – феномен рваных красных волокон, обнаруженный у больного М. Б - вид здоровой мышцы. Окраска по Гомори трихромом, увеличение $\times 400$

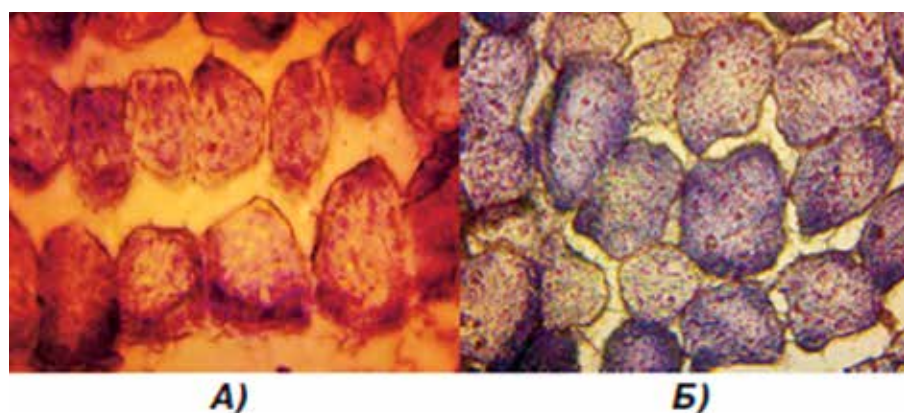


Рисунок 3. Биоптаты мышцы, окрашенные продуктами реакции с сукцинатдегидрогеназным комплексом; А – больной М.: окраска менее интенсивная, чем в норме, и неравномерно распределена по срезу волокна; Б – образец здоровой мышцы: более интенсивное и равномерное окрашивание волокон, четкая дифференцировка на волокна 1-го и 2-го типа (более и менее интенсивно окрашенные волокна)

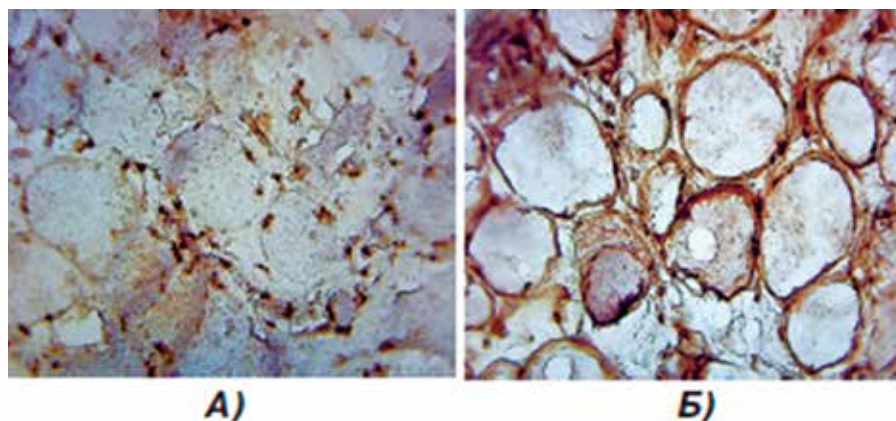


Рисунок 4. Больной В., дистрофинопатия. Иммуногистохимическая окраска с антителами к ютрофину (А) и дистрофину (Б). Общая картина с признаками дистрофически-некротических изменений мышечного волокна. На рис. Б границы мышечного волокна едва различимы из-за отсутствия дистрофина, а на рис А., напротив, мембраны мышечных волокон утолщены и хорошо различимы – в норме окраска мышц с вышеуказанными антителами должна быть диаметрально противоположной

миопатия. Поэтому обнаруженный при гистохимическом обследовании феномен рваных красных воло-

кон (рис. 2) для нас был весьма неожиданным. Очевидно также, что клиническая картина заболевания

совершенно не укладывается в классические синдромы митохондриальной патологии (например, MELAS или MERRF) – у ребенка никогда не отмечались пароксизмальные состояния, позволявшие заподозрить миоклонии или другие варианты эпилептических припадков.

Этот случай также показателен тем, что доступные в Украине методы обследования не позволяют полностью охарактеризовать имеющееся у больного расстройство, т.е. обнаружить мутацию, лежащую в основе заболевания. Однако данные гистохимического исследования, во-первых, дают важную информацию об одном из патогенетических механизмов заболевания и позволяют выбирать соответствующую эмпирическую терапию, направленную преимущественно на энергетический метаболизм клетки, а во-вторых, принять меры предосторожности, необходимые при анестезиологическом пособии у данного больного при планировании хирургического вмешательства на тазобедренном суставе с учетом наличия митохондриальной патологии. Кроме того, представленная на рис. 3 гистологическая картина, выявляемая окраской продуктами активности сукцинатдегидрогеназного комплекса, указывает на патологию его функционирования и позволяет ограничить поиск мутации ядерным геномом, исключив митохондриальную ДНК, – компоненты сукцинатдегидрогеназного комплекса кодируются ядерной ДНК.

На рис. 4 представлен еще один пример получения клинически значимой информации посредством гистологических методик. Больной В. имеет анамнез, клиническую симптоматику и данные дополнительных методов исследований, характерные для дистрофинопатий. Нами

была рекомендована биопсия с последующим иммуногистохимическим определением структурных белков мышцы с целью верификации диагноза после получения негативного результата молекулярно-генетического исследования на предмет делеций гена *DMD*. На момент выполнения биопсии возраст ребенка 11 лет, на момент написания статьи – 13 лет, больной сохраняет способность к самостоятельному передвижению и может преодолевать расстояния более нескольких десятков метров. Такое хорошее функциональное состояние не характерно для больных миопатией Дюшенна в этом возрасте и заставляет думать про миопатию Беккера. Однако с точки зрения молекулярной биологии для миопатии Беккера характерно наличие дефектного дистрофина с частично сохраненной функциональностью, а у данного больного дистрофин практически отсутствует (рис. 4Б). Функциональную сохранность больного может объяснять гиперэкспрессия утrophина (рис. 4А) – белка-гомолога дистрофина, который в норме экспрессируется локально лишь в области нервно-мышечного синапса и может частично компенсировать отсутствие дистрофина. Явление повышенной экспрессии утrophина при дистрофинопатиях известно давно и не является редкостью, но этот феномен очень variabelен – от полного отсутствия до гиперэкспрессии, имеющейся у представленного больного. Известно также, что повышенная экспрессия утrophина способна модифицировать течение дистрофинопатий и является одним из эффектов кортикостероидов, однако индивидуальную способность повышать экспрессию утrophина в настоящее время предсказать нельзя, а ее количественное или полуколичественное определение возможно

только в материале мышечного биоптата.

Таким образом, у данного больного при наличии клинической картины миопатии Беккера, без терапии кортикостероидами, прогноз остается неопределенным – при истощении или «выключении» механизма гиперэкспрессии утrophина относительно доброкачественное течение миопатии быстро вернется к классическому течению миопатии Дюшенна.

В заключение, в поддержку тезиса о важности гистологической диагностики в клинике нервно-мышечных заболеваний, хотелось бы напомнить, что МКБ-10 и многие другие руководства по миологии по-прежнему перечисляют нозологии, содержащие в своем названии исключительно гистологическую характеристику, например, немалиновая миопатия, миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон, миопатия с множественными центральными стержнями и т.п.

Следует также признать, что отсутствие эффективной этиопатогенетической терапии для большинства миопатий и недостаточная осведомленность специалистов о важности и возможностях симптоматической терапии этих заболеваний, а также сложность гистохимических методик служат объективными препятствиями для их широкого внедрения. В то же время в Украине на сегодняшний день нет ни альтернативного пути развития этой области медицины, ни убедительных причин, чтобы отвергать многолетний мировой опыт диагностики нервно-мышечной патологии, в котором гистологической диагностике отводится весьма значительная роль.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в Международном неврологическом журнале, 1(55), 2013

Формирование психовегетативных нарушений у подростков допризывного возраста



Дущанова Г.А., Тузельбаев Н.К., Куттыгулова Ж.Е.

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент

Важнейшей проблемой современного общества является состояние здоровья подрастающего поколения. Здоровье детей и подростков является богатством нации, наиболее ярким показателем ее благополучия, в достаточно полной мере отражает состояние социальной и экономической сфер государств. Негативные тенденции в состоянии здоровья и развития в подростковом периоде определяют здоровье человека в последующие возрастные периоды. Изучение факторов, влияющих на здоровье детей, остается одним из актуальных медико-социальных направлений [1].

Подростки являются особой в биологическом и социальном плане возрастной группой. Особенностью подросткового периода является «скачок» развития, в результате которого в относительно короткие сроки происходит завершение ряда морфофизиологических процессов, отличающих детский организм от взрослого, когда активно перестраиваются регуляторные механизмы и нейрогуморальные соотношения [2]. О неблагоприятной картине состояния здоровья юношей можно судить по результатам работы призывных комиссий: каждый третий юноша при первоначальной постановке на воинский учет признан нуждающимся в дополнительном обследовании и лечении, более чем у 40% из них выявлены заболевания, которые в половине случаев препятствовали призыву на военную службу [3]. В такой обстановке особенно актуальным и единственно эффективным становится системный подход к формированию, сохранению и укреплению физического и психического здоровья подростков допризывного

возраста. Вместе с тем, функциональные и психофизические возможности, в большей степени определяющие состояние здоровья этого возрастного контингента, изучены недостаточно. Именно в пубертатном периоде чаще наблюдаются типичные проявления вегетативной дистонии у подростков. Вопросы сохранения и укрепления здоровья подрастающего поколения в Казахстане являются в условиях современных социальных преобразований наиболее актуальными и значимыми [4]. Отсутствие достаточного количества наблюдений и небольшой клинический опыт в изучении психовегетативной организации у подростков допризывного возраста Казахстана предопределили цели и задачи наших исследований. Главной целью исследования явилось изучение факторов, способствующих развитию вегетативных дисфункций у подростков допризывного возраста.

Для реализации цели нами было проведено исследование 137 больных подростков допризывного возраста от 13 до 17 лет, выявленных

после проведенных углубленных медицинских осмотров у 2433 подростков. Изучение медико-биологических и социально-гигиенических факторов риска проводилось с помощью анкетирования родителей (анкеты «Изучение медико-биологических факторов риска», «Изучение социально-гигиенических факторов риска»), анализа амбулаторных карт, беседы с ребенком и родителями. Антропометрическое обследование проводили в утренние часы с использованием стандартного антропометрического инструментария, в исследование подростков входило измерение массы тела и роста. Разделение массы тела производили на жировой, мышечный и костный компоненты по формулам J. Matiegka. Массо-ростовые отношения оценивались посредством использования: индекса массы тела (ИМТ, или индекс Кетле=масса (кг)/длина (м)²; индекса Рорера (ИР или индекс плотности тела=масса (кг)/длина (см)³). У подростков, согласно терминологии В.В. Бунака, выделяли 4 основных соматотипа: грудной,

мышечный, брюшной и неопределенный. Все результаты антропометрического обследования обработаны вариационно-статистическими методами. Кроме того, наряду с клиническими неврологическими, вегетологическими исследованиями изучались данные электрофизиологического (ЭЭГ, ЭЭГ, видеомониторинг) методов исследований.

Одним из основных принципов сохранения и укрепления здоровья детей и подростков является своевременное определение морфофункциональной зрелости, готовности растущего организма к новым для него условиям и видам деятельности и организация ее с учетом возраста, профилактических и оздоровительных мероприятий. Определение морфофункциональной зрелости базируется в первую очередь на оценке соответствия возраста и гармоничности физического развития ребенка. Как известно, физическое развитие на сегодняшний день является одним из основных критериев здоровья детей. Характеристикой здоровья служит, с одной стороны, соответствие соматометрических показателей, а с другой, определенное соотношение параметров физического развития. Прежде всего, это касается соответствия массы тела длине тела [1, 5]. Обширные пространства с различными климатогеографическими условиями, своеобразием хозяйственной деятельности и быта населения диктуют необходимость регионального подхода в изучении физического развития подрастающего поколения [6]. Наблюдения за ростом

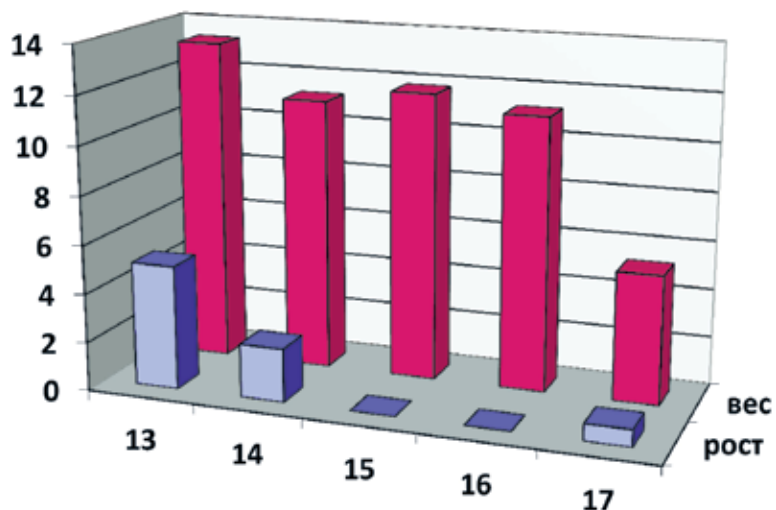


Рисунок 1. Результаты оценки физического развития (%)

и развитием детей и подростков в разных регионах позволяют устанавливать сдвиги в их физическом развитии во временном и возрастных аспектах, разрабатывать региональные стандарты, своевременно прогнозировать характер возможных изменений. Нами проводилось изучение средних показателей должной массы тела, роста в зависимости от возраста подростков допризывного возраста. Для сравнительного анализа использовались данные Кушкарровой А.М. (2010), в работе которой проведены исследования антропометрических показателей у подростков города Шымкента [7]. При анализе антропометрических показателей с расчетом индекса должного физического развития выявлено превышение массы тела в среднем на 14,5 кг, наиболее отчетливое в возрасте 13-17 лет. Данные свидетельствуют о дисгармоничном развитии обследо-

ванных нами подростков допризывного возраста, с превышением массы тела более чем на 10%, при нарастании роста в средних пределах.

Соматотип является наиболее стабильной морфологической системой, доступной объективной оценке, и может выступать в качестве основы конституциональной диагностики. Частота распределения юношей по соматическим типам представлена в табл. 1. В результате исследования было выявлено преобладание у подростков брюшного ($37,2 \pm 4,2\%$) и мышечного ($26,3 \pm 3,8\%$) типов, грудные и неопределенные типы составили по $18,2 \pm 2,6\%$.

Поскольку жировая ткань является наиболее лабильным соматическим компонентом, который быстро реагирует на воздействия различных средовых факторов, была проведена оценка количества и распределения подкожного жира у подростков с

Таблица 1. Показатели распределения соматотипов среди подростков

| Соматотипы | Кол-во, n = 137 | % | Соматотипы | Кол-во, n = 137 100 % | % |
|----------------|-----------------|------|---------------------|--------------------------|------|
| Грудной | 25 | 18,2 | Грудной | 3 | 2,2 |
| | | | Грудной грациальный | 16 | 11,7 |
| | | | Грудно-мышечный | 7 | 5,1 |
| Мышечный | 36 | 26,3 | Мышечный | 29 | 21,2 |
| | | | Мышечно-брюшной | 12 | 8,8 |
| Брюшной | 51 | 37,2 | Брюшно-мышечный | 24 | 17,5 |
| | | | Брюшной | 18 | 13,1 |
| Неопределенный | 25 | 18,2 | Неопределенный | 28 | 20,4 |

разными типами. Помимо количества жировой ткани в организме следует учитывать топографию подкожного жиротложения, проявляющую типологическую специфику (рис. 2).

В результате исследования были выявлены региональные особенности подростков, которые состоят в большей массе тела и окружности грудной клетки. 21% юношей имеет избыток веса и 40% повышенную плотность тела. Количественный состав массы тела подростков отличается высоким содержанием мышечной и жировой массы, распределением подкожного жира преимущественно ниже пояса, более низкими значениями костной массы. Выявленные особенности, вероятно, обеспечивают наилучший уровень приспособления организма к условиям южного региона.

Полученные в исследовании данные объективно характеризуют процессы морфогенеза отдельных соматотипов подростков и дают представление о тенденциях в физическом развитии современной молодежи юношеского возраста, определяют необходимость использования этих данных для разработки профилактических мероприятий оздоровительного профиля.

Изучение социально-гигиенических факторов риска позволило выделить наиболее значимые факторы для формирования патологических процессов, в частности вегетативных дисфункций, а именно: нарушение режима и кратности питания, недостаточное пребывание на воздухе в сочетании со статическими формами отдыха дома, наличие хронической психотравмирующей ситуации в семье. Изучение медико-биологических факторов риска выявило наличие отягощенности антенатального, перинатального анамнеза и факторов риска раннего детства у обследованных детей. Анализ комплексной оценки результатов функционального исследования вегетативной нервной системы свидетельствует о повышении активности парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы у исследованных подростков.

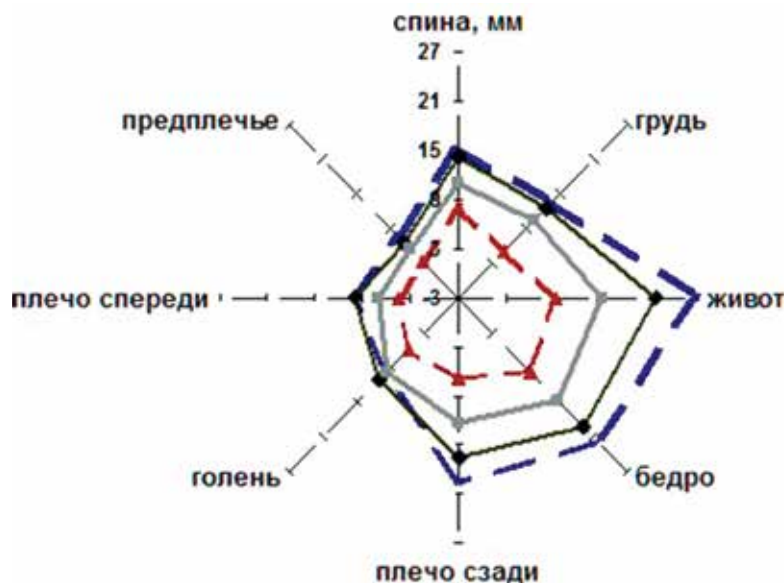


Рисунок 2. Распределение подкожного жира у подростков разных соматотипов

Результаты наших исследований показали, что в принципе о норме вегетативных реакций в период полового созревания говорить достаточно сложно, так как симптомы вегетативной дистонии обнаружены почти у 90% подростков. Полученные нами данные о проявлениях вегетососудистых расстройств у подростков, подтверждаются существующим мнением о роли нарушений регулирующего влияния вегетативной нервной системы на «мозговую гомеостаз» и сердечно-сосудистую деятельность у подростков, имеющих факторы риска по каким-либо заболеваниям, гормональная перестройка является сильным стрессом, которая и провоцирует развитие пограничного состояния вегетативных функций [8, 9]. По существу любой фактор, согласно данным наших исследований у подростков (нарушение питания, заболевания ЖКТ, кардиоваскулярной системы, закрытые черепно-мозговые травмы, последствия перинатальной патологии гипоксического характера и т.д.) по силе и длительности своего взаимодействия превышал функциональные возможности вегетативной системы [10].

Таким образом, несогласованность церебральных и вегетативных ответов на нагрузки, относительно сниженная активированность и реактивность мозгового аппарата в сочетании с интегративными веге-

тативными реакциями, выявленные у большинства исследуемых, дает основание считать одним из факторов риска развития адаптационных нарушений у подростков. Учитывая наличие психовегетативной дезорганизации у подростков допризывного возраста, проявившиеся на фоне перинатальной патологии, можно говорить о том, что психовегетативный синдром формировался под влиянием соматических, психогенно-перинатальных и медико-биологических, социально-гигиенических факторов. Это дает возможность дифференцированно подходить к разработке и осуществлению мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию дезадаптивных нарушений у подростков. Результаты нашего исследования свидетельствуют о тесном взаимодействии физиологических и высших психических компонентов адаптационного процесса и позволяют утверждать, что изучение состояния систем вегетативной регуляции в комплексе с антропометрическими исследованиями и изучением социально-гигиенических и медико-биологических факторов риска являются важным условием своевременного предупреждения патологического состояния у подростков допризывного возраста, как будущих военнослужащих армии.

Список литературы
находится в редакции

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, Г. АЛМАТЫ



Уважаемые коллеги и друзья!

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней является ведущим лечебным учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается помощь пациентам с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Институт располагает инновационными лечебно-диагностическими технологиями и оказывает широкий спектр медицинских услуг, соответствующих международным стандартам.

Клиническая база института отвечает всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия.

В нашем коллективе работают специалисты самого высокого класса, способные стать надежными союзниками в сохранении здоровья населения Республики Казахстан!

В структуре НИИ функционируют:

- консультативно-диагностическое отделение с приемным покоем;
- отделение реанимации и интенсивной терапии;
- отделение эндоваскулярной хирургии;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии;
- терапевтическое отделение с терапевтическими, эндокринологическими, гастроэнтерологическими, аллергологическими и ревматологическими койками;
- дневной стационар;
- хозрасчетный стационар;
- отделение функциональной, ультразвуко-

вой и эндоскопической диагностики;

- клиничко-диагностическая лаборатория;
- отделение лучевой диагностики;
- физиотерапевтическое отделение.

В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профиля:

- диагностическая коронарография;
- вентрикулография;
- баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- хирургические методы лечения нарушений проводящей системы сердца путем радиочастотной аблации;
- катетерная симпатическая денервация почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертензией;
- лигирование и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода при циррозах печени;
- радионуклидная диагностика;
- компьютерная томография с контрастированием сосудов;
- пункционная биопсия печени и почек;
- УЗИ-диагностика внутренних органов и магистральных сосудов;
- фиброгастродуоденоскопия;
- колоноскопия;
- ПЦР-диагностика;
- современные биохимические, иммунологические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования.

Республика Казахстан
050000 г. Алматы ул. Айтеке-би, 120
Телефоны приемных отделений:
+7 (727) 279-76-64 – бюджетное
+7 (727) 233-00-91 – платное
+7 (727) 272-72-35 – заведующий

Телефоны поликлиники (КДЦ):
+7 (727) 233-00-61 – регистратура
+7 (727) 233-00-83
+7 (727) 233-00-30 – заведующая
Телефоны менеджера:
+7 707 216 17 99; +7 (727) 233-00-30

Перспективы применения препарата Церебролизин в неврологии и его место в клинической практике детского невролога



Петрухин А.С.¹, Пылаева ОА.²

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

²Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, г. Москва

Церебролизин – ведущий препарат компании «ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия). Препарат зарегистрирован более чем в 50 странах мира и является комплексным нейротрофическим лекарственным средством естественного происхождения, действующим аналогично эндогенным нейротрофическим факторам. В России (СССР) церебролизин применяется с начала 70-х годов 20 века, входит в группу NO6 в анатомо-терапевтической и химической классификации (АТХ) и применяется при лечении расстройств мозгового кровообращения, ЧМТ, других заболеваний у взрослых и детей.

В настоящее время наступает эра препаратов, синтезированных на основе изучения патогенеза заболеваний, выясненного с помощью молекулярно-генетических методов. Благодаря разработке препаратов этого типа достигнуты значительные успехи в лечении ряда болезней, включая эпилепсию и нейрометаболические заболевания, прогноз которых совсем недавно считался неутешительным. Кроме этого, были сформированы критерии оценки действия лекарственных препаратов на основании принципов доказательной медицины. В последнее время производится пересмотр сферы применения многих лекарств, и уточняются точки их применения.

В состав церебролизина входят биогенные активные пептиды, обладающие нейротрофическими свойствами и нейропротективной актив-

ностью (G. Ladurner и соавт., 2005). Препарат содержит фактор роста нервов. Таким образом, он стимулирует жизнедеятельность нейронов и обеспечивает защиту нейронов от воздействия эксайтотоксического и оксидативного стресса.

Препарат с успехом применялся и применяется в настоящее время у взрослых, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и концепция терапевтического применения церебролизина продолжает совершенствоваться.

Эффективность церебролизина в лечении острого нарушения мозгового кровообращения

Многочисленные исследования подтверждают эффективность и хорошую переносимость церебролизина в лечении острых наруше-

ний мозгового кровообращения. В клинических исследованиях применения церебролизина при инсульте, проводимых в соответствии с требованиями Качественной Клинической Практики (GCP), в целом, за последние 5 лет приняли участие более 3000 пациентов.

Острый ишемический инсульт. Терапия в остром и раннем восстановительном периоде инсульта

Z. Haffner (1999, 2000) представил результаты одноцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности дополнительной терапии церебролизинном у пациентов с острым ишемическим инсультом, начинающейся в течение 12 часов после развития инсульта. После завершения эта-

па скрининга пациенты ($n=48$) с клинически выраженными объективными и субъективными симптомами впервые развившегося острого полушарного ишемического инсульта были рандомизированы для проведения внутривенной терапии плацебо ($n=24$) или церебролизин в дозе 20 мг/сут на протяжении 20 дней ($n=24$). Все пациенты одновременно с лечением церебролизин принимали антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту). Обследование пациентов проводилось на 1, 5, 10 и 20 день лечения и через 2 месяца после окончания лечения (катамнестическое обследование). При оценке эффективности лечения по шкале GNS статистических различий не было выявлено, однако, практически по всем субшкалам шкалы GNS улучшение показателей было выражено в большей степени у пациентов, принимающих церебролизин, чем в группе плацебо. Для более точной оценки улучшения двигательного дефицита применялась шкала РНА (*Physiology Hemiplegia Assessment* – Физиологическая оценка гемиплегии), которая показала статистически значимое ($p=0,001$) улучшение исходов на терапии церебролизин на 10-й день (в процессе лечения) и на 20-й день (окончание терапии). Обследование, проведенное через 2 месяца после окончания лечения, не выявило достоверных различий между группами, однако в группе пациентов, получавших церебролизин, результат лечения был более благоприятным ($p=0,18$). В группе церебролизина было отмечено улучшение по сравнению с группой плацебо по шкале оценки тяжести инсульта (*Stroke Assessment Scale*) как в общей выборке, так и в подгруппе пациентов с левосторонней локализацией инсульта (тест Mantel-Haenzel; $p=0,055$). В обеих лечебных группах было отмечено восстановление уровня активности в повседневной жизни, выраженное приблизительно в равной степени (индекс Бартела; BI – Barthel Index) в конце лечения и через 3 месяца после

развития инсульта ($p>0,05$). Аналогичные результаты были получены при исследовании когнитивных функций – шкалы MMSE (краткая шкала оценки психического статуса – *Mini-Mental State Examination*) и тест SST (короткий синдромальный тест – *Syndrome Short Test*). В процессе лечения была отмечена безопасность и хорошая переносимость терапии церебролизин; серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Таким образом, внутривенное введение церебролизина в дозе 20 мл/сут продолжительностью 20 дней, начинающееся в течение 12 ч после развития острого ишемического инсульта, приводило к улучшению клинических исходов (улучшение двигательных функций по РНА).

Результаты исследования G. Ladurner (2000, 2005) согласуются с данными, полученными Haffner и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Исследования Haffner и Ladurner схожи по дизайну. Пациенты с впервые развившимся острым инсультом в бассейне средней мозговой артерии были рандомизированы для внутривенной терапии церебролизин в дозе 50 мл/сут ($n=78$) или плацебо ($n=68$) продолжительностью 21 день. Пациенты из обеих лечебных групп также получали антиагреганты. Лечение начиналось в течение 24 часов (в среднем $12,9 \pm 8,1$ ч) после появления первых симптомов инсульта. Обследование пациентов проводилось на 1, 3, 7 и 21 день терапии и в процессе катамнестического наблюдения через 3 мес после начала лечения. Клинические исходы оценивались по канадской неврологической шкале (CNS – *Canadian Neurological Scale*), при помощи индекса Бартела (BI) и шкалы общего клинического впечатления (CGI – *Clinical Global Impression Scale*). Статистически значимые различия между двумя лечебными группами до начала терапии отсутствовали. У пациентов из группы церебролизина было выявлено достоверное улучшение двигательных функций (CNS, раз-

дел A1) в конце терапии ($p<0,05$), по сравнению с группой плацебо. Кроме того, среди пациентов с инсультом, у которых лечение начиналось в течение первых 6 часов после развития инсульта, статистически значимое улучшение по шкале GCI в остром периоде инсульта было выявлено у пациентов из группы церебролизина, но не из группы плацебо ($p<0,05$; церебролизин $n=16$, плацебо $n=14$).

В подгруппе пациентов с правосторонней локализацией инсульта было выявлено статистически достоверное улучшение индекса Бартела у пациентов из группы церебролизина по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$). При исследовании когнитивных функций – тест SST (короткий синдромальный тест – *Syndrome Short Test*) в группе пациентов, получавших церебролизин, было выявлено статистически значимое ($p<0,05$) улучшение по сравнению с группой плацебо. У пациентов из группы церебролизина (с правосторонней локализацией поражения) было обнаружено статистически достоверное улучшение активности в повседневной жизни ($p<0,05$). Абсолютное улучшение через 1 день после начала лечения составило около 10%, через 3 дня – 16%, через 1 неделю снизилось до 12%, в дальнейшем стабилизировалось около 10% и вновь уменьшилось через 3 месяца после начала исследования до 4%. Серьезных побочных эффектов на фоне терапии зарегистрировано не было.

В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с параллельными группами с выделением трех лечебных групп В.И. Скворцова и соавт. (2004) изучали влияние на размер зоны инфаркта дополнительной терапии церебролизин в дозе 10 или 30 мл (по сравнению с плацебо), проводимой в течение 10 дней и начинающейся в течение 12 часов после развития инсульта. В целом, 60 пациентов прошли рандомизацию и были включены в выборку для проведения ИТТ-анализа (ана-

лиза в зависимости от проводимой терапии – intention to treat). Клинически значимые различия между группами до начала терапии отсутствовали. Лечебные группы были сопоставимы по диагностическим и демографическим параметрам, а также по параметрам тяжести заболевания. По всем основным критериям оценки эффективности (исхода лечения) (включая размер зоны инфаркта на МРТ, оценку выраженности неврологических нарушений по Американской шкале степени тяжести инсульта, разработанной Национальными институтами здоровья США (шкала NIHSS – *National Institutes of Health*), и оценку активности в повседневной жизни при помощи индекса Бартела) наилучший результат с наиболее выраженным улучшением относительно исходного уровня к 30-му дню терапии был получен в группе пациентов, получавших церебролизин в дозе 50 мл, по сравнению с группами пациентов, получавших плацебо или церебролизин в дозе 10 мл. Кроме того, 12% пациентов, получавших церебролизин в дозе 50 мл, достигли показателя 0 по шкале Рэнкина, что указывает на отсутствие резидуального дефицита, в то же время ни у одного из пациентов из группы плацебо не было зарегистрировано полного регресса неврологических нарушений. Отмечена безопасность и хорошая переносимость терапии церебролизин в дозе 50 мл. Лечение церебролизин в дозах до 50 мл/сут не повышает вероятность появления серьезных побочных эффектов по сравнению с плацебо. Анализ лабораторных показателей, жизненно важных функций и результатов ЭКГ не выявил выраженных признаков специфического токсического действия церебролизина.

В многоцентровое сравнительное проспективное открытое исследование В.И. Скворцовой и соавт. (2006) были включены 277 пациентов в возрасте 55-85 лет с диагнозом ишемический инсульт. 138 больных получали церебролизин в дозе 10 мл в сутки в течение

10 дней от начала инсульта (лечение начиналось в первые 12 часов от момента возникновения события). Контрольная группа состояла из 139 пациентов. В ходе исследования выявлено более быстрое улучшение состояния пациентов по шкалам NIHSS, модифицированной шкале Рэнкин, BI (индекс Бартела) в сравнении с контрольной группой к 10-м и 28-м суткам ($p<0,05$), а при начале терапии в течение первых трёх часов отмечалось более полное улучшение состояния пациентов по шкале NIHSS. В группе пациентов, получавших церебролизин, на 28-е сутки средний балл модифицированной шкалы Рэнкин был достоверно ниже (благоприятный исход, $p<0,05$). Аналогичная тенденция ($p<0,01$) сохраняется к 90-му дню наблюдений. При оценке по шкале Бартела на 28-е сутки в группе пациентов, получавших церебролизин ($p=0,013$), способность к самообслуживанию также была выше.

Е.И. Гусев и соавт. (1994) исследовали эффективность церебролизина в остром и раннем восстановительном периоде инсульта в открытом неконтролируемом одноцентровом проспективном исследовании. Пациенты были разделены в соответствии с тяжестью симптомов инсульта: инсульт средней тяжести – 10 пациентов, тяжелый инсульт – 15 пациентов, крайне тяжелый (критически тяжелый) инсульт – 5 пациентов. В течение первых пяти дней после развития инсульта начиналась терапия церебролизин в дозе 10, 20 или 30 мл (по 10 пациентов в каждой лечебной группе). В раннем восстановительном периоде церебролизин (10 мл) вводился в течение 10 дней, начиная с 21-го дня заболевания. Для оценки эффективности лечения проводилось неврологическое исследование и ЭЭГ. Полученные результаты сравнивались с результатами лечения 40 пациентов, которые не получали церебролизин. Результаты исследования продемонстрировали эффективность церебролизина: препарат способствовал ускорению

восстановления функций головного мозга у пациентов, перенесших инсульт, по данным неврологического обследования. Кроме того, на фоне лечения церебролизин отмечалось улучшение параметров ЭЭГ. Терапевтический эффект был наиболее выраженным в подгруппе пациентов с инсультом средней тяжести. У этих пациентов было выявлено значительно более быстрое восстановление по сравнению с контрольной группой.

W.D. Heiss и соавт. (2012) провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование оценки безопасности и эффективности церебролизина у пациентов с острым ишемическим инсультом в Азии (*Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia – CASTA*). В исследовании принимали участие 1070 пациентов более чем в 50 центрах. Уникальность исследования состоит в том, что это первое международное мультицентровое контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование безопасности и эффективности нейротрофических препаратов естественного происхождения. Все больные были распределены на три группы по тяжести состояния при поступлении (оценка по шкале NIHSS): менее 7, от 8 до 12 и более 12 баллов. При оценке динамики восстановления больных по баллам шкалы NIHSS установлено, что в подгруппе пациентов с исходной тяжестью при поступлении более 12 баллов скорость восстановления неврологического дефицита была достоверно выше ($p=0,09$), начиная с 5 дня исследования, и к 90-му дню составила 3 балла (-1,8 балл в группе плацебо против -4,8 балла в группе церебролизина). Таким образом, скорость восстановления с применением церебролизина почти в три раза превышала скорость восстановления в группе плацебо. Также установлено, что в подгруппе пациентов с исходной тяжестью при поступлении более 12 баллов летальность в целом была ниже в группе церебролизина и к 100-му дню составила 10,5% в сравнении

с летальностью в группе плацебо 20,2%, $p < 0,05$. Результаты исследования показали, что церебролизин достоверно создает предпосылки для ранней реабилитации при ишемическом инсульте и достоверно снижает летальность при инсульте.

Терапия церебролизином в восстановительном периоде инсульта

G.S. Barolin (1996) исследовал эффективность церебролизина в одноцентровом контролируемом исследовании, включавшем 100 пациентов, находящихся в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Пациентам проводилась терапевтическая гемодилюция в сочетании с терапией церебролизин в дозе 50 мл на протяжении 3 недель; контрольная группа включала 318 пациентов, которым проводилась только терапевтическая гемодилюция. В это исследование были включены пациенты, которые поступали в стационар не позднее чем через 3 недели после развития инсульта. При обследовании пациентов применялась Нейрореабилитационная шкала Баролина (*Barolin Neurorehabilitation Scale*), оценивающая степень восстановления неврологических нарушений. Эта шкала позволяет оценивать как отдельные компоненты неврологических нарушений – очаговые симптомы (объем движения в конечностях, речь, прием пищи, тазовые функции, бдительность, интеллект, настроение), так и общие функциональные параметры (общий уровень двигательной активности, функциональная независимость в повседневной жизни (способность к самообслуживанию)). Церебролизин оказывал более выраженное терапевтическое воздействие на общие мозговые функции (социальный контакт, настроение) и независимость в повседневной жизни (способность к самообслуживанию), чем на очаговые неврологические нарушения (речь и двигательные функции). Отмечалась корреляция между терапевтическим эффектом церебролизина

и временем, прошедшим между дебютом инсульта и началом терапии. Отмечено значительное улучшение исходов в случаях начала терапии через короткий промежуток времени после развития инсульта. Лечение церебролизин способствовало ускорению восстановления после инсульта. В этой исследуемой популяции пациентов церебролизин в качестве дополнительной терапии оказывал более выраженный терапевтический эффект при локализации поражения в левом полушарии. Терапия церебролизин у пациентов с левосторонней локализацией инсульта приводила к достоверному ($p < 0,05$) уменьшению выраженности двигательного дефицита в нижних конечностях, нарушений речи, улучшению общих мозговых функций и независимости в повседневной жизни (способность к самообслуживанию) через 14 дней лечения, а также к улучшению когнитивных функций, социального контакта, и трудоспособности пациентов через 14 дней и через 21 день лечения. У пациентов с правосторонним инсультом было отмечено достоверное улучшение только по таким параметрам, как способность к приему пищи и независимости в повседневной жизни (способность к самообслуживанию). В исследуемой популяции пациентов не было зарегистрировано побочных эффектов, связанных с терапией церебролизин.

D. Muresanu и соавт. (2011) провели рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое испытание («Церебролизин и восстановление после инсульта» – *Cerebrolysin and recovery after stroke – CARS*). В первой части исследования CARS приняли участие 207 человек, вторая часть исследования (200 человек) в настоящее время проводится в более чем 20 клинических центрах в России. Достоверный положительный эффект показан при оценке результатов по 7 шкалам: NIHSS, BI (индекс Бартела), ARAT (двигательная функция верхних конечностей), GV – оценка способности к ходьбе, шкала Рэн-

кин (Rankin Scale) – оценка повседневной активности, GGK – степень нарушения речи, GDS – оценка уровня депрессии самим пациентом. Наивысший уровень достоверности различий в контрольной группе и группе плацебо получен при сравнении оценок по шкалам Бартела и Рэнкин ($p < 0,0001$) в динамике (1-90 дни исследования).

Результаты исследования показали, что церебролизин достоверно улучшает клинические исходы на стадии реабилитации. С применением церебролизина реабилитационные мероприятия у пациентов, перенесших острый инсульт, достоверно более эффективны в сравнении с плацебо. При этом особенно успешно достигается главная цель реабилитации – восстановление повседневной активности и способности к самообслуживанию.

Геморрагический инсульт

В исследовании Y. Shi (1990) было включено 82 пациента с острым внутримозговым кровоизлиянием, подтвержденным при проведении компьютерной томографии. В процессе рандомизации пациенты были разделены на две группы – группы церебролизина и плацебо – по 41 пациенту в каждой группе. Все пациенты получали дегидратирующую, гемостатическую и поддерживающую терапию на протяжении 10-15 дней. Пациентам из группы церебролизина также проводились внутривенные инфузии церебролизина в дозе 30 мл. Оценка эффективности лечения производилась в соответствии с едиными международными стандартами. При оценке уменьшения выраженности функционального неврологического дефицита среднее значение составило -6.83537 ± 7.3094 в группе церебролизина и -1.2092 ± 12.4998 в группе плацебо, что доказывает терапевтическую эффективность церебролизина. Получены статистически значимые различия по эффективности терапии между группами пациентов, получающих церебролизин и плацебо ($t = 2.2958$, $p < 0,05$). Кроме того, выявлялось уменьше-

ние показателей функционального неврологического дефицита, и улучшение активности в повседневной жизни, которое может служить отражением терапевтической активности препарата. Положительный терапевтический эффект выявлен у 68,29% пациентов, получавших церебролизин. Напротив, у пациентов, получавших плацебо, терапевтический эффект выявлялся в 51,21% случаев и отсутствовал в 48,79% случаев. Статистический анализ полученных данных показал, что эффективность лечения была достоверно выше при терапии церебролизином, чем при терапии плацебо ($p < 0,01$). Результаты данного исследования подтверждают эффективность терапии церебролизином при остром внутримозговом кровоизлиянии.

О. Bajenaru и соавт. (2010) оценивали эффективность и безопасность церебролизина у пациентов с геморрагическим инсультом в проспективном, рандомизированном, двойном слепом, параллельно-групповом исследовании с двумя лечебными группами. В исследовании участвовало 100 пациентов (возраст – от 40 до 85 лет), и 96 (96%) из них завершили исследование. Пациенты прошли скрининг для включения исследования в течение 24 ч после развития инсульта и были рандомизированы в одну из двух групп – для введения церебролизина (51 пациент) или плацебо (49 пациентов). Церебролизин вводили внутривенно, ежедневно, в дозе 50 мл в день, в течение 10 дней. Эффективность оценивалась с помощью унифицированной неврологической шкалы инсульта (Unified Neurological Stroke Scale – NSS), индекса Бартела (BI), и теста SST (короткий синдромальный тест – *Syndrom Short Test*). Продолжительность исследования для каждого из пациентов составила 21 день. Результаты оценки показали преимущество церебролизина по исследуемым параметрам, однако, не достигающее статистически достоверных значений; на 10-й и на 21-й день исследования уменьшение размеров очага кровоизлияния было значительно больше выражено в группе церебролизина,

чем в группе плацебо. Авторы подчеркивают безопасность и хорошую переносимость церебролизина у пациентов с острым геморрагическим инсультом.

Преимущества церебролизина в лечении инсульта

Наиболее важной целью терапии церебролизином при инсульте является улучшение активности в повседневной жизни, что тесно взаимосвязано с восстановлением функций мозга у пациентов, перенесших инсульт. Терапевтическая эффективность церебролизина у пациентов, перенесших инсульт, была продемонстрирована в виде улучшения двигательных функций, индекса Бартела и общего состояния пациентов (по шкале общего клинического впечатления). В клинических исследованиях продемонстрирована безопасность и отличная переносимость терапии церебролизином. В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях побочные эффекты при приеме церебролизина встречались с той же частотой, что и на терапии плацебо. В отличие от других препаратов, церебролизин может применяться у пациентов с острым внутримозговым кровоизлиянием (Y. Shi и соавт., 1990). Таким образом, отличная переносимость церебролизина в сочетании с благоприятным терапевтическим эффектом препарата в отношении функционального восстановления и выживаемости пациентов указывает на то, что соотношение между предполагаемой пользой и риском при терапии церебролизином, безусловно, является положительным.

Таким образом, клинические исследования последних лет (G. Ladurner, 2005; D. Muresanu и соавт., 2011; W.D. Heiss и соавт., 2012; N. Bornstein, W.S. Poon, 2012) подтверждают эффективность церебролизина в лечении ишемического инсульта – в остром периоде и в периоде реабилитации (классы А, В по данным доказательной медицины).

Эффективность церебролизина в лечении деменции

Сосудистая деменция и деменция альцгеймеровского типа – очень тяжелые заболевания, при которых эффективность применяемой в настоящее время терапии невысока. Терапия церебролизином характеризуется отчетливой эффективностью и безопасностью в лечении всех типов деменции.

Существуют исследования, проводимые по всем правилам GCP (Качественной Клинической Практики) – рандомизированные двойные слепые и плацебо-контролируемые мультицентровые исследования, проводимые в Австрии, Германии, Канаде, Корее и Китае, подтвердившие высокую эффективность церебролизина при деменции у взрослых пациентов, преимущественно при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

Результаты клинических исследований церебролизина в лечении деменции продемонстрировали выраженное в различной степени клиническое улучшение с применением стандартизированных и валидизированных оценочных шкал. Выраженное улучшение состояния пациентов было продемонстрировано в отношении улучшения общего состояния – по шкалам CGI (шкала общего клинического впечатления – *Clinical Global Impression Scale*) и шкале CIBIC (шкала для оценки клиницистом динамики состояния больного – *Clinician's Interview-Based Impression of Change*). Улучшение высших психических функций продемонстрировано по шкалам оценки когнитивных функций – ADAS-cog (Шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала – *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*), MMSE (краткая шкала оценки психического статуса – *Mini-Mental State Examination*), SKT (Короткий синдромальный тест – *Syndrom Kurz test*), теста «прокладывания пути» (*Trail-Making test*). Также доказано улучшение уровня активности в повседневной жизни – NAI

(Нюрнбергская возрастная опись – *Nuernberg-Alters-Inventar*), шкала DAD (Шкала оценки инвалидизации при деменции – *Disability Assessment for Dementia Scale*) при лечении церебролизином. Отмечалась положительная корреляция эффектов по каждому из этих параметров, что в совокупности позволяло продемонстрировать выраженное клиническое улучшение. Кроме того, клинические данные поддерживались результатами электрофизиологических методов исследования, включая данные ЭЭГ.

Симптоматические эффекты церебролизина, продемонстрированные в отношении различных параметров когнитивных функций и общего состояния пациентов, были выражены приблизительно в той же степени (0,25-0,45 баллов по шкале CGI (или CIBIC); 2-4 балла по шкале ADAS-cog), что и при терапии ингибиторами холинэстеразы. При прямом сравнении симптоматического эффекта выявляется более быстрое начало действия церебролизина (через 1 месяц, по сравнению с 3 мес. при лечении холинэргическими препаратами). Симптоматический эффект ингибиторов холинэстеразы прекращается сразу после прекращения лечения. Напротив, многочисленные исследования, включая исследования М. Panisset и соавт. (1999, 2002), Е. Ruether и соавт. (1992, 1994, 1994, 2000, 2002), Х.А. Alvarez и соавт. (2003), ясно продемонстрировали улучшение когнитивных функций и общего функционального состояния пациентов после лечения церебролизином. При этом улучшения когнитивных функций и настроения были настолько стойкими, что сохранялись более полугодом после проводимого курса лечения. Таким образом, церебролизин вызывает не только быстро развивающийся симптоматический эффект, но также и оказывает стабилизирующий эффект у пациентов с болезнью Альцгеймера и может замедлять прогрессирование когнитивных нарушений. Этот факт согласуется с данными о нейротрофическом

действии церебролизина. Такой модифицирующий эффект («изменяющий течение заболевания») не обнаруживается при терапии холинэргическими препаратами.

В исследовании Х.А. Alvarez и соавт. (2006) изучалась эффективность и безопасность лечения болезни Альцгеймера с использованием церебролизина в трех дозировках (10, 30, 60 мл/день) на протяжении 24 недель. Всего в исследование были включены 279 пациентов. Лечение производилось по схеме: первые 4 недели – 5 инъекций (1 раз в день, два дня перерыв), далее – 8 недель (по 2 инъекции в неделю). Применение церебролизина достоверно улучшило результаты тестов, оценивающих когнитивные функции (ADAS Cog+) и общий эффект от лечения (CIBIC+). Различия по шкале ADAS Cog+ между группой плацебо и группой церебролизина в дозе 10 мл были статистически значимыми ($p=0,038$). Исследователи предполагают, что отсутствие статистической достоверности различий между результатами по шкале ADAS-Cog+ в группах церебролизина 30 и 60 мл и плацебо вызвано мягким успокаивающим эффектом больших доз церебролизина, маскировавшим улучшение когнитивных функций. Распределение оценок по шкале CIBIC+ в группах, получавших по 10, 30 и 60 мл церебролизина, и в группе сравнения показало отсутствие улучшения и значительное ухудшение в группе плацебо в отличие от группы церебролизина. Достоверность различий в пользу церебролизина была доказана для всех применяемых доз препарата ($p<0,001$).

Клинические исследования последних лет (Х.А. Alvarez и соавт., 2006; А.В. Gheht и соавт., 2011; R.F. Allegri A. Guekht, 2012) подтверждают эффективность церебролизина в лечении сосудистой деменции и болезни Альцгеймера (классы А, В по данным доказательной медицины).

В мета-анализе, включившем в себя 15 исследований клинической эффективности и безопасности

церебролизина в лечении болезни Альцгеймера (1287 пациентов) и сосудистой деменции (1159 пациентов), были обобщены данные относительно влияния церебролизина на когнитивные функции при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях ЦНС (класс «А», уровень доказательности I). В частности, показано, что при лечении болезни Альцгеймера средней и среднетяжелой степени выраженности использование церебролизина достоверно улучшает оценки по шкалам ADAS-Cog и ADAS-Noncog в сравнении с группой плацебо. Динамика по шкале ADAS-cog+ на протяжении всего исследования была выше в группе церебролизина ($p<0,0001$). Также при подсчете относительного количества пациентов, ответивших на лечение по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+ оказалось, что суммарное количество «респондеров» в группе церебролизина в два раза превосходит количество «респондеров» из группы плацебо. Эти данные бесспорно свидетельствуют об эффективности Церебролизина в лечении деменции (R.F. Allegri, A. Guekht, 2012).

Эффективность церебролизина у больных с черепно-мозговой травмой

Эффективность церебролизина также была продемонстрирована у больных с травмой головного мозга в экспериментальных и клинических исследованиях. Результаты терапии подтвердили уровни свободных радикалов: отмечено снижение этих показателей до нормального уровня к третьему дню терапии. Кроме того, результаты терапии были подтверждены с помощью методов вызванных потенциалов.

Результаты исследований показывают, что травматическое поражение как головного, так и спинного мозга, стимулирует экспрессию естественных нейротрофических факторов, ускоряющих процессы восстановления и регенерации, такие как аксональная регенерация,

нейрональная пластичность и нейрогенез – считается, что эти процессы имеют решающее значение для дальнейшего восстановления после травмы. Нейропротективные эффекты церебролизина при экспериментально индуцированной травме спинного мозга показали, что церебролизин предотвращает апоптоз пораженных мотонейронов и ускоряет функциональное восстановление (E. Masliah, E. Diez-Tejedor, 2012).

В исследовании G.K. Wong, Wong X.L. Zhu, W.S. Poon (2005) изучалась эффективность дополнительной терапии церебролизином при инициальной терапии черепно-мозговой травмы (ЧМТ), среднетяжелой или тяжелой степени. Через 6 мес. у 67% пациентов в группе церебролизина достигнут хороший результат лечения по шкале Глазго (*Glasgow Outcome Scale* – GOS). Исследуемая группа сравнивалась с пациентами с ЧМТ, сопоставимыми по возрасту, полу и баллу GCS при поступлении (информация из банка данных больницы). Церебролизин имел преимущество по эффекту лечения ($p=0,065$), хорошо переносился, выраженные побочные эффекты отсутствовали (G.K. Wong, X.L. Zhu, W.S. Poon (2005)).

Однако в этих исследованиях было выявлено, что для достижения стойкого эффекта улучшения когнитивных функций, работоспособности и улучшения неврологических функций суточная доза церебролизина должна быть значительно увеличена по сравнению с дозировками, одобренными к применению 20 лет назад (от 2,5 до 5 мл на кг массы тела в сутки).

Эффективность церебролизина в педиатрической практике

Сохраняя стойкие позиции на фармацевтическом рынке уже более 30 лет, церебролизин в большей степени применялся при неврологической патологии у взрослых, в то же время многие его уникальные свойства побудили врачей-педиатров и детских неврологов

обратиться к оценке показаний и эффективности препарата у детей. В последние годы значительно расширяются показания к применению церебролизина в детской практике при различных заболеваниях нервной системы.

Применение церебролизина в лечении перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии

Клиническая эффективность церебролизина у детей подтверждена в работах российских авторов (М.И. Медведев и соавт., 2007, 2008, 2009) на основании исследования недоношенных детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением мозга, в том числе в схеме реабилитации больных с ДЦП и акушерскими парезами.

М.И. Медведев и соавт. (2009) провели лечение церебролизином в монотерапии у 20 недоношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга средней степени тяжести. Эффективность лечения оценивалась по данным клинического наблюдения с использованием шкалы балльной оценки «Infanib» и динамики становления показателей биоэлектрической активности головного мозга с использованием метода ЭЭГ. В исследование включен 41 недоношенный ребенок с ведущим клиническим синдромом угнетения, дети были разделены на две группы: основная ($n=20$) и контрольная группы ($n=21$). Критерием исключения из исследования были судороги или эпилептиформная активность на ЭЭГ. Лечение церебролизином в виде монотерапии начинали по достижении пациентами скорректированного возраста (СВ) 40 недель от зачатия (календарный или паспортный их возраст составлял от 28 до 42 дней в зависимости от срока гестации). Церебролизин вводили в дозе 0,1 мл в сутки в течение первых 3 суток лечения, затем в дозе 0,1 мл/кг/сутки в течение последующих дней. Общая продолжительность курса лечения составляла 20 дней. Во время терапии церебролизином прием

других ноотропных препаратов исключали. Детям контрольной группы проводили лечебный массаж, гимнастику. Две группы были сопоставимы по половому составу, антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар. На фоне лечения (при повторном осмотре в 44 недели) средний балл по шкале «Infanib» у детей основной группы был достоверно выше ($p=0,048$), чем у детей контрольной группы, что показывало достоверное улучшение на фоне терапии церебролизином.

В результате проведенного исследования, по сравнению с контрольной группой недоношенных детей с аналогичным поражением головного мозга, не получавших лечение церебролизином, выявлено, что после проведения лечения достоверно улучшались показатели мышечно-постурального тонуса и рефлексов, а также нормализовались показатели становления биоэлектрической активности головного мозга. Данные динамического исследования ЭЭГ подтвердили ускорение созревания головного мозга по показателям формирования основного ритма новорожденных детей. Ни в одном из случаев церебролизин не вызывал ухудшение параметров ЭЭГ. Авторы рекомендуют следующую схему лечения церебролизином гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей в раннем восстановительном периоде в СВ 40 недель: в первые 3 дня доза назначается 0,1 мл в сутки, препарат вводится внутримышечно в утренние часы, в виде монотерапии. В последующие дни доза рассчитывается 0,1 мл/кг массы тела в сутки, препарат вводится также внутримышечно в утренние часы, в виде монотерапии. Курс составляет от 20 до 30 дней. Необходимым условием является исключение судорог или эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Е.В. Серкина и соавт. (2008) исследовали действие церебролизина (0,1 мл на 1 кг массы тела, 10 инъекций через день) на ряд показателей аутоиммунитета (уровни FasL, Fas,

металлотионеина-1) в группе из 20 новорожденных в возрасте 1 мес с ишемическими поражениями ЦНС и 20 здоровых детей. Применение церебролизина оказывало нормализующее действие на состояние Т-лимфоцитов (увеличение Fas, уменьшение FasL, $p < 0,001$) и активировало антиоксидантную защиту через увеличение уровня мРНК металлотионеина-1. Авторы установили, что нормализация аутоиммунитета способствует снятию отека и улучшению кровообращения в пораженных ишемией участках мозга.

Церебролизин в лечении последствий черепно-мозговой травмы у детей

(Работы коллектива авторов (Н.Н. Заваденко, Л.С. Гузилова, А.Ф. Изнак и Е.В. Изнак) по применению церебролизина в лечении последствий тяжелой черепно-мозговой травмы).

А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Н.Н. Заваденко, Л.С. Гузилова (2008, 2010) опубликовали результаты применения церебролизина для лечения отдаленных последствий черепно-мозговой травмы у 30 подростков 12-18 лет с преимущественно астенической симптоматикой, 1-5 лет назад перенесших тяжелые ЧМТ с ушибом головного мозга. Всего в исследование было включено 76 подростков 12-18 лет, которые были разделены на 3 группы, в течение 1 месяца получавшие лечение церебролизин, пираретамом или магне-В6 соответственно. Для изучения динамики функционального состояния головного мозга применяли методы количественной ЭЭГ и когнитивных вызванных потенциалов. Церебролизин вводили в течение 30 дней по 0,1 мл на кг веса/сутки, внутримышечно. У 77% пациентов отмечена позитивная динамика функционального состояния головного мозга в виде появления в ЭЭГ альфа-ритма в затылочных отведениях или увеличения его спектральной мощности, нормализации частотных параметров альфа-ритма, уменьшения спектральной мощности медленно-волновой ЭЭГ-активности, а также

сокращения пиковой латентности волны Р300, что ассоциировалось с улучшением общего клинического состояния пациентов и психометрических показателей внимания и памяти.

Церебролизин в лечении синдрома гиперактивности с дефицитом внимания

Н.Н. Заваденко и соавт. широко применяют церебролизин в лечении минимальных мозговых дисфункций у детей (2000, 2002, 2005).

В 2000 году Н.Н. Заваденко и соавт. опубликовали результаты применения церебролизина у 42 детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. Всего было обследовано 160 детей с СДВГ в возрасте от 7 до 10 лет. В открытом контролируемом исследовании дети с СДВГ были разделены на шесть групп, в каждой из которых проводился курс лечения в течение одного месяца в виде монотерапии. В четырех группах детям с СДВГ назначался один из ноотропов: 42 ребенка получали церебролизин, 27 – пираретам, 20 – фенибут, 22 – комбинированный препарат инстенон. В группе сравнения 18 детям назначался соннапакс (производное фенотиазина). В контрольной группе 31 ребенок принимал поливитамины пиковит в низких дозах. С целью оценки эффективности лечения все пациенты проходили двукратное обследование: непосредственно перед началом лечения (день 0) и в день его окончания (день 30). Эффективность оценивалась с использованием специально разработанной комплексной методики, включавшей нейропсихологическое исследование, клиническое исследование, анкетирование родителей, неврологический осмотр и ЭЭГ. При индивидуальной оценке положительными результаты лечения считались в тех случаях, когда у ребенка существенно улучшались характеристики поведения, моторики, памяти, а также результаты выполнения не менее двух из четырех заданий на внимание при отсутствии ухудшения результатов в двух остальных. При лечении цереброли-

зином улучшение состояния было достигнуто у 60 % детей с СДВГ, пираретамом – 48%, фенибутом – 50%, инстенон – 59%. На фоне терапии соннапаксом (группа сравнения) положительная динамика отмечалась у 22% детей с СДВГ, поливитаминами (контрольная группа) – только у 10%. У остальных пациентов существенных изменений состояния в ходе проведенного лечения не обнаруживалось. Что касается положительной динамики у 10% детей контрольной группы, то, по мнению авторов, данный факт мог обуславливаться собственными колебаниями выраженности симптомов на протяжении времени. Согласно результатам анкетирования родителей с помощью структурированного опросника С.К. Conners, общее улучшение поведения детей с СДВГ оценивалось по пяти шкалам: «импульсивность-гиперактивность», «проблемы поведения», «тревожность», «трудности обучения», «психосоматические жалобы». В группе, получавшей лечение церебролизин (в отличие от других препаратов), было отмечено достоверное улучшение балльных оценок по всем пяти шкалам. Таким образом, лечение церебролизин эффективно по максимальному количеству оцениваемых критериев и у большей доли детей, по сравнению с другими препаратами. Положительным влиянием на поддерживаемое внимание обладали все ноотропы, но в большей степени данный эффект проявлялся при лечении церебролизин и инстенон. В целом, положительное действие препаратов ноотропного ряда подтверждено у 50-60% детей с СДВГ. Изменения биоэлектрической активности мозга у детей с СДВГ на фоне лечения ноотропными препаратами в целом характеризовались положительной направленностью, которая была наиболее отчетливой среди пациентов с хорошим эффектом терапии по данным клинического и психологического обследования (Н.Н. Заваденко и соавт., 2000).

Церебролизин в лечении тикозных гиперкинезов у детей

В.П. Зыков, Е.Б. Новикова, Т.В. Швабрина (2012) применяли церебролизин в лечении тикозных гиперкинезов у детей. В исследование были включены 30 больных тиком и синдромом Туретта. Основными критериями включения больных в исследование являлись зависимость дебюта или обострения тикозных гиперкинезов от инфекции верхних дыхательных путей, отягощенный аллергоанамнез, а также резистентность к проводимой ранее терапии. Выделено 3 группы, каждая из которых включала 10 пациентов: 1 группу составили больные распространенным тиком (6 пациентов) и синдромом Туретта (4 пациента). На момент госпитализации отмечалось возобновление или усиление тиков. Церебролизин назначался в качестве монотерапии. Вторая группа включала пациентов с распространенным тиком, которые получали комплексную терапию Церебролизином и клоназепамом. Третью группу составили больные синдромом Туретта, церебролизин назначали в сочетании с тиапридом. В исследовании также участвовали 2 группы сравнения: в одну вошли пациенты, получавшие монотерапию клоназепамом, а в другую – тиапридом. Церебролизин вводился внутримышечно, в разовой дозе 1,0 мл на 10 кг веса, на курс 10-15 инъекций. Для оценки эффективности терапии использовался подсчет тиков за 20 минут до и после лечения. Катамнестическое наблюдение больных проводили через 6 мес. после введения церебролизина. Сравнительный анализ эффективности лечения распространенного тика клоназепамом и клоназепамом в сочетании с церебролизином, выявил более высокие результаты при включении в терапию церебролизина; использование церебролизина в комплексном лечении синдрома Туретта значительно повышало

эффективность терапии. Авторы предполагают, что терапевтический эффект связан с антигипоксическим и антиоксидантным действием церебролизина. Церебролизин влияет на процессы перекисного окисления липидов и свободнорадикального окисления, играющих важную роль в обмене дофамина и определяющих активность его рецепторов. Нарушение антиоксидантной среды на уровне дофаминовых рецепторов изменяет метаболизм нейромедиаторов и удлиняет его инактивацию, что, в свою очередь, приводит к перевозбуждению корковых отделов и снижению тормозного влияния на подкорково-стволовые структуры. Перекисное окисление липидов также выполняет универсальные гомеостатические функции, регулирует состояние эндокринных, нейрорефлекторных, иммунологических механизмов, участвует в адаптации организма к неблагоприятным факторам среды. Доза церебролизина в данном исследовании (1,0 мл на 10 кг веса) в среднем составляла 5,0 мл в сутки, при однократном введении. Отмечена хорошая переносимость терапии, побочные эффекты отсутствовали. Таким образом, авторы рекомендуют указанную дозу в качестве терапевтической (В.П. Зыков, Е.Б. Новикова, Т.В. Швабрина, 2012). По данным Н.Н. Заваденко и соавт. (2002), применение церебролизина в комплексной терапии синдрома Туретта целесообразно в тех случаях, когда тикозная симптоматика сочетается с синдромом гиперактивности с дефицитом внимания (СДВГ). Исследования, проведенные Н.Н. Заваденко и соавт. (2002), выявили существенное улучшение показателей, характеризующих гиперактивность, тревожность, учебные и психосоматические проблемы, а также поведение в целом.

Кроме того, в отечественной и зарубежной литературе встречаются работы, доказывающие эффективность церебролизина в

лечении частичной атрофии зрительных нервов у детей. М.Р. Гусева (2010) включила в исследование 646 детей в возрасте от 8 недель до 18 лет. Церебролизин вводили внутримышечно в дозе 0,1 мл/кг ежедневно и ретробульбарно в дозе 0,3-0,5 мл. Был продемонстрирован положительный эффект церебролизина, особенно в сочетании с последующей стимуляцией зрительных нервов.

Также церебролизин применяется с хорошим эффектом в комплексной терапии аутизма (В.М. Башина и соавт., 2010). В исследовании участвовало 25 пациентов с аутистическим расстройством в возрасте от 3 до 8 лет (средний возраст 5 лет 11 мес.). Пациенты получали два курса терапии (15 внутримышечных инъекций церебролизина в дозе 1,0 через день) с 2-месячными интервалами и базовую антипсихотическую терапию с использованием типичных нейролептиков в возрастных дозах. Продолжительность исследования составила 180 дней. Статистически значимое улучшение было достигнуто после первого курса церебролизина у 38% пациентов, после 2-го курса – более чем в 50% случаев и в конце периода катамнестического наблюдения (180-й день) – у 71% пациентов. Ухудшения симптоматики не было получено ни в одном из случаев.

Таким образом, церебролизин эффективен и хорошо переносится при широком спектре заболеваний нервной системы, в том числе и в детской практике. Уникальные свойства препарата и его хорошая переносимость приводит к тому, что возможности применения препарата все более и более расширяются. Кроме того, церебролизин может с успехом применяться для лечения гипоксически-ишемических поражений мозга, при невропатиях, а также в дополнительной терапии детского церебрального паралича и миопатии.

Список литературы находится в редакции

EVER
NEURO PHARMA

Инсульт

4MT

ЧИТ ЯДРО
Нейрогенез
BRAIN ДНК

EverNeuroPharma

Нейротрофическая Активность

НЕВРОЛОГИЯ www.cerebrolysin.kz

ИНГУЛЫТ

EverNeuroPharm

3 NEURON

[illegible]

050051, г. Алматы
пр. Достык, 97, кв. 49, блок Б
Тел.: +7 727 264 16 93
Факс: +7 727 264 49 08
www.everpharma.com
www.cerebrolysin.kz

Паркинсонизм в детском возрасте и роль нейродиетологии



Студеникин В.М., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш., Звонкова Н.Г.
ФГБУ НЦЗД РАМН, г. Москва

Паркинсонизм – неврологический синдром, характеризующийся ритмическим мышечным тремором, ригидностью движений, семенящей походкой, согбенным положением тела и маскообразным лицом; вызывается поражением базальных ганглиев различного генеза (в любом возрасте). Паркинсонизм является прогрессирующим дегенеративным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС). В классической неврологии паркинсонизм обычно рассматривается как состояние, свойственное преимущественно совершеннолетним индивидам. Детским неврологам периодически приходится иметь дело с несколькими разновидностями паркинсонизма, встречающимися в возрасте до 18 лет. В литературе сообщается о следующих вариантах болезни у детей: симптоматический паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, паркинсонизм при коклюше, паркинсоноподобный синдром, как основное проявление вирусного энцефалита, вызванного вирусом Эпштейна–Барр; генерализованная дистония с началом в детском возрасте; ювенильный паркинсонизм в сочетании с туреттизмом, гемибаллизмом при недостаточности пантотенаткиназы (синдром Галлервордена–Шпатца (Hallervorden–Spatz)); паркинсонизм среди носителей болезни Гоше, ДОФА-зависимая дистония (болезнь Сегавы), паркинсонизм при мутационных изменениях в лизосомальной протеинцереброзидазе; инфантильный дистония–паркинсонизм, ассоциированный с гомозиготными loss-of-functions («с потерей функций») мутациями в гене, кодирующем дофаминовый транспортер [1].

Классификация

Различают болезнь Паркинсона, то есть первичный (идиопатический) паркинсонизм; вторичный паркинсонизм (постэнцефалитический, посттравматический, сосудистый, лекарственный и др.), а также синдром паркинсонизма при дегенеративных и наследственных заболеваниях ЦНС. Последние сравнительно многочисленны.

В генетической классификации рассматриваются следующие формы паркинсонизма: болезнь Паркинсона с тельцами Леви; ювенильный паркинсонизм; ювенильный паркинсонизм Ханта; семейная болезнь Паркинсона типа 1a.

Для детских неврологов значение имеют еще два состояния, относящиеся к синдромам паркинсонизма, – инфантильный дистония–паркинсонизм и болезнь Сегавы. Существуют два варианта последней (с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования) [2].

Этиология и патогенез

В развитии паркинсонизма имеют значение наследственность (генетическая предрасположенность), тяжелые и повторные черепно-мозговые травмы, влияние токсинов, вирусов, бактерий, вирусно-бактериальных и вирусно-вирусных ассоциаций и

т.д. По данным К.М. Powers и соавт. (2009), эпидемиологические исследования дают основание считать, что пищевые факторы оказывают влияние на этиологию паркинсонизма [3].

Атеросклеротические изменения сосудов головного мозга, актуальные при болезни Паркинсона у совершеннолетних индивидов, у детей и подростков обычно не имеют большого значения.

Вирусные и вирусно-бактериальные инфекции могут приводить к постэнцефалитическому паркинсонизму.

При наличии травмы головы в анамнезе вероятность развития паркинсонизма возрастает в

4 раза, а среди индивидов с черепно-мозговой травмой, потребовавшей госпитализации, – в 8 раз.

Случаи паркинсонизма, вызванного приемом лекарств, преимущественно относятся к антипсихотическим средствам, вызывающим снижение дофаминергической активности. Агонисты дофамина также могут вызывать симптомы болезни Паркинсона (за счет повышения чувствительности ДОФА-рецепторов).

В развитие болезни Паркинсона вносят вклад нарушения метаболизма триптофана вследствие недостаточности дофамина в черной субстанции мозга. При паркинсонизме отмечается снижение активности тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы.

R.M. Adibhatla и J.F. Hatcher (2008) подчеркивают, что развитие паркинсонизма частично обусловлено перекисным окислением липидов вследствие активации фосфолипаз [4].

Патогенетически при паркинсонизме происходит гибель дофаминергических нейронов в черном веществе, голубоватом месте, а также в других дофаминосодержащих областях; одновременно имеет место снижение содержания дофамина в хвостатом ядре и скорлупе головного мозга.

Генетические аспекты

В четверти случаев у пациентов с паркинсонизмом обнаруживается отягощенный анамнез. К дефектным генам, оказывающим влияние на паркинсонизм, относятся PARK2 (Parkin), PARK3, PARK4, PARK6 (PINK 1), PARK7 (DJ-1), PARK8, PARK10, PARK11, SNCA, LRRK2, UCHL1, SNCAIP, GBA, NR4A2, CYP2D6.

В базе данных человеческих генов и генетических болезней OMIM (проект «Менделевское наследование у человека», Online Mendelian Inheritance in Man)

представлены следующие варианты паркинсонизма: болезнь Паркинсона с поздним началом (MIM 168600); болезнь Паркинсона 1 аутосомно-доминантная (MIM 169601); болезнь Паркинсона 2 аутосомно-рецессивная ювенильная (MIM 600116); болезнь Паркинсона 4 аутосомно-доминантная (MIM 605543); болезнь Паркинсона 6 аутосомно-рецессивная с ранним началом (MIM 605909); болезнь Паркинсона 7 аутосомно-рецессивная с ранним началом (MIM 606324); болезнь Паркинсона 8 аутосомно-доминантная (MIM 607060). Имеются сведения о казуистически редкой болезни Паркинсона 3 (OMIM 602404), болезни Паркинсона 5 (вызываемой мутациями в гене UCHL1, OMIM 191342), болезни Паркинсона 12, ассоциированной с X-хромосомой (OMIM 305557). Существует болезнь Шарко-Мари-Тута (Charcot-Marie-Tooth) с птозом и паркинсонизмом (OMIM 118301), описанная R. Tandan et al. (1990) [1, 2, 5].

Для ДОФА-зависимой дистонии (болезнь Сегавы) в базе данных OMIM предназначена рубрика #128230. Вариант болезни с аутосомно-доминантным типом наследования является ее эквивалентом и ассоциирован с мутацией гена ГТФ-циклогидролазы человека 1 (GCH1). Описываемый фермент является участником конверсии гуанозинтрифосфата (ГТФ) в тетрагидриобиптерин (кофактор тирозингидролазы – энзима, участвующего в контроле синтеза дофамина). Аутосомно-рецессивный вариант болезни Сегавы (OMIM #605407) характеризуется наличием генного локуса 11p15.5 [6].

Клинические проявления и диагностика

Классической моделью паркинсонизма является болезнь Паркинсона (идиопатический паркинсонизм). Для него харак-

терен симптомокомплекс, включающий тремор, ригидность и тугоподвижность мышц, гипомимию, вегетативные и психические нарушения и т.д.

К числу наиболее ранних проявлений паркинсонизма в детском возрасте относятся дистония нижних конечностей или непроизвольные мышечные сокращения. Другими ранними симптомами паркинсонизма у детей считаются брадикинезия, тремор и мышечная ригидность. По мере прогрессирования болезни у детей могут появляться проблемы с балансированием, дизартрия и неспособность к полноценному контролю мимики лица [1].

Как и у взрослых пациентов, у детей с паркинсонизмом может отмечаться непроизвольная флексия стоп и нижних отделов ног. Результатом дистонии нижних конечностей являются нарушения походки. Односторонняя или двухсторонняя замедленность движений в одной или нескольких конечностях (брадикинезия) приводит к неспособности ребенка завершать быстрые, повторные движения и может служить ранним указанием на брадикинезию.

У детей ригидность верхних и/или нижних конечностей затрудняет свободу движений. Некоторые дети с ригидностью конечностей принимают неестественные позы, крепко прижимают руки к туловищу во время ходьбы.

При ювенильном паркинсонизме у пациентов может иметь место неконтролируемый тремор (ритмические движения, поражающие от одной до нескольких частей тела – руки, шею, голосовые связки, голову, туловище или нижние конечности).

Дополнительными признаками паркинсонизма у детей и под-

ростков могут быть сложности с балансировкой и сохранением правильного положения тела. У части детей отмечается гипомимия и дизартрия. Окулогирные кризы встречаются при постэнцефалитическом паркинсонизме и заключаются в фиксации взора кверху в течение нескольких минут-часов (иногда при этом голова запрокидывается назад) [1].

Болезнь Сегавы (ДОФА-зависимая дистония) является врожденной, медленно прогрессирующей формой дистонии, сочетающейся с признаками паркинсонизма. Болезнь манифестирует в возрасте до 10 лет у детей с локальной дистонией (преобладает симптомокомплекс ригидно-гипокинетического синдрома: повышенный пластический тонус, варьирующий в различных группах мышц; патологические поздние установки и т.д.) [6]. Затем в течение нескольких лет болезнь постепенно распространяется на другие участки тела. Характерна флюктуация симптомов в течение дня. Как указывают М.Ю. Бобылова и соавт. (2009), основные клинические проявления болезни Сегавы можно представить тремя группами нарушений: пирамидные (спастический паразетез, клонус стоп, гиперрефлексия, патологические стопные рефлекс, контрактуры коленных суставов); экстрапирамидные (флюктуирующая дистония, брадикинезия, тремор, хорея, маскообразное лицо, кривошея), психические/поведенческие (нарушения эмоций, расстройства пространственных представлений, трудности в обучении) [7]. При ДОФА-зависимой дистонии встречаются дополнительные признаки, такие как сколиоз, так называемая «конская стопа», дизартрия и расстройства сна. Болезнь Сегавы необходимо дифференцировать от различных форм торсионной дистонии, болезни Вильсона-Коновалова, детского церебрального парали-

ча, других резидуальных состояний.

Ювенильный паркинсонизм. Особая форма первичного паркинсонизма, но встречающаяся среди детей (описана у пациентов < 10-летнего возраста). Характеризуется классическими симптомами болезни Паркинсона при отсутствии деменции. Патоморфологические особенности ювенильного паркинсонизма заключаются в дегенерации нейронов и демиелинизации в плотной части черного вещества и голубоватом пятне (тельца Леви при этом отсутствуют).

Ювенильный паркинсонизм Ханта. Отличается от ювенильного паркинсонизма. Возникает у детей и подростков, характеризуется медленным течением. При ювенильном паркинсонизме Ханта у пациентов имеются все классические симптомы паркинсонизма.

Синдром дистонии-паркинсонизма с внезапным началом описали у 15-летней девочки W. B. Dobyns et al. (1993) [8]. Впоследствии оказалось, что болезнь может дебютировать в различном возрасте (самый молодой пациент, описываемый в литературе, заболел в возрасте 4 лет). Болезнь характеризуется внезапным появлением дистонии с паркинсонизмом (первичная брадикинезия и постуральная нестабильность); четким ростракаудальным градиентом вовлечения в патологический процесс (лицо > рука > нога); бульбарными поражениями; отсутствием адекватного ответа на терапию L-ДОФА. Период развития признаков паркинсонизма может составлять от нескольких минут до 30 дней. Нередко болезни предшествует гипертермия (или лихорадка), стресс или употребление алкоголя (у подростков). Описываемые симптомы чаще приобретают стационарный характер (без дальнейшего ухудшения); иногда отмечаются повторные эпизоды внезапно-

го ухудшения всех проявлений. Сообщается о возможности появления тревоги, депрессии и судорог. Возраст к моменту дебюта болезни варьирует в пределах 4–55 лет. Диагноз синдрома дистонии-паркинсонизма с внезапным началом устанавливается на основании клинических данных. В настоящее время доступно молекулярно-генетическое тестирование для выявления гена ATR1A3 (ассоциированного с дистонией-паркинсонизмом с внезапным началом).

Профилактика

Большинство рекомендаций по профилактике паркинсонизма относятся к первичному (идиопатическому) паркинсонизму, но есть основания считать, что эти рекомендации небезосновательны и при других формах паркинсонизма.

Американские исследователи указывают, что ежедневное употребление кофе (1 чашка в день) укрепляет гематоэнцефалический барьер и защищает мозг от вредного воздействия холестерина. Меньшая вероятность паркинсонизма при потреблении кофе предположительно связана с блокадой кофеином аденозиновых рецепторов A2A, регулирующих высвобождение глутамата, который повреждает двигательные нейроны. Обнаружен ген GRIN2A (кодирующий субъединицу эпсилон-1 NMDA-рецепторов), детерминирующий профилактический эффект кофе (и схожих с ним по действию экспериментальных лекарств) при паркинсонизме.

Сокращение потребления молока и продуктов на его основе может снизить риск развития паркинсонизма. На это указывают H. Chen et al. (2007), отметившие умеренное (статистически достоверное) повышение риска болезни Паркинсона среди индивидов, регулярно и сравнительно обильно потреблявших молочные продукты [9].

Поскольку известны случаи развития паркинсонизма после перенесения коклюша, необходимо проведение своевременной вакцинации против этой декретированной детской инфекции.

При дистонии-паркинсонизме с внезапным началом следует избегать психологического стресса, избыточных физических нагрузок, гипертермии, алкоголя (антинутриент), препаратов дигоксина (предположительно).

Лечение

Поскольку дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, в терапии паркинсонизма используют препараты, являющиеся его предшественниками (производные ДОФА: леводопа, Мадопар, Наком). Для подавления инактивации дофамина используют ингибиторы МАО (Депренил, Наиламид, Пиразидол и др.) [1].

Лечение паркинсонизма с ранним началом может отличаться от терапии совершеннолетних пациентов. В частности, менее широко применяется леводопа (в связи с побочными эффектами препарата и целесообразностью его применения в более старшем возрасте) [1].

При дистонии-паркинсонизме с внезапным началом используются бензодиазепины в высоких дозах, осуществляется стандартное лечение судорог. Показана медикаментозная коррекция депрессии, тревожности и дисфагии. Проводится физиотерапия и ортопедическое лечение для предотвращения контрактур верхних и нижних конечностей [10].

В лечении болезни Сегавы применяется леводопа в сравнительно низких дозах (10–25 мг/кг/сут), обычно приводящая к отчетливому улучшению состояния пациентов через 2–4 дня после начала терапии. М. Ю. Бобылова и соавт. (2009) указывают, что средняя терапевтическая доза составляет 375 мг леводопы и 37,5 мг карбидопы [7].

Нутритивные и нейродететологические аспекты паркинсонизма

Дисфагия — нередкое проявление паркинсонизма [11–13]. Для ее коррекции в детском возрасте из диетологических методов используются дополнительная кулинарная обработка пищи (измельчение, гомогенизация), а также принципы клинического питания (включая энтеральное и парентеральное питание и гастростомию).

При паркинсонизме внимания заслуживают такие нарушения питания, как ожирение и мальнутриция. Избыточная масса тела усугубляет основные проявления болезни, но не вполне ясно, оказывает ли неблагоприятное воздействие на симптомы паркинсонизма метаболический синдром, сопутствующий ожирению, или сама болезнь способствует развитию ожирения. Столь же значима при паркинсонизме мальнутриция. Н. Chen et al. (2003), G. Wang et al. (2010) отмечают феномен снижения массы тела при паркинсонизме, выявив наличие прямой корреляции между выраженностью паркинсонизма и продолжительностью болезни [14, 15].

Энтеральное питание широко используется при обеспечении необходимыми нутриентами больных с паркинсонизмом, когда отсутствует возможность ввести необходимое количество пищевых веществ и энергии оральным путем. Зондовое питание применяется также при дисфагии и/или нарушениях нутритивного статуса. Есть данные, что при энтеральном питании у пациентов с паркинсонизмом, принимающих препараты леводопы, может нарушаться контроль над симптомами болезнями, что связано с нежелательным взаимодействием между белковым компонентом зондовых смесей и антипаркинсоническим препаратом. Необходимость в использовании полного паренте-

рального питания при паркинсонизме возникает редко, как и установка гастростомы [10].

Рекомендуется употреблять в пищу больше фруктов и овощей (источников витаминов и минеральных веществ), а также некоторые ягоды (в частности, вишню, черешню и барбарис). Все овощи и фрукты следует употреблять преимущественно в свежем (сыром) виде.

Избыточное потребление жиров — фактор риска по развитию паркинсонизма в любом возрасте. На преобладание общего содержания жиров и насыщенных жиров в рационах питания больных паркинсонизмом указывают Н. Chen et al. (2003), рекомендуя замену животных и насыщенных жиров на полиненасыщенные и растительные [16]. Протективное действие ненасыщенных жирных кислот при болезни Паркинсона описали L. M. de Lau et al. (2005) [17]. По данным J. K. Morris et al. (2010), проявления паркинсонизма (нейродегенерация) ухудшаются при потреблении диеты с высоким содержанием жиров [18]. Y. Miyake et al. (2010) не исключают, что состояние больных с паркинсонизмом ухудшается при повышенном потреблении с пищей арахидоновой кислоты [19].

Небезынтересно, что низкое потребление с пищей холестерина способствует развитию и усугублению болезни Паркинсона (у пациентов мужского пола). Особенно часто неблагоприятный эффект низкого потребления холестерина реализуется при высоком поступлении железа с пищей [2]. Исходя из положения о возможной роли железа в повреждении нейронов при болезни Паркинсона, С. W. Levenson (2003) предполагает необходимость в ограничении этого микроэлемента в рационе (для предотвращения снижения содержания дофамина в ЦНС и уменьшения двигательных нарушений) [20].

Отдельные пищевые эксайто-токсины (аспартат, мононатрия глутамат, гидролизированный растительный белок, цистеин) могут приводить к развитию паркинсонизма или ухудшать его проявления, в связи с чем рекомендуется избегать продуктов (промышленного производства) с их содержанием.

Низкое потребление белка позволяет оптимизировать проводимое медикаментозное лечение паркинсонизма (L-ДОФА), известно на протяжении ряда лет [21–23]. L. Haglin и B. Selander (2000) сообщают о применении диеты с «перераспределением белков», основанной на том, что определенные аминокислоты могут конкурировать с L-ДОФА в кишечнике и на уровне гемато-энцефалического барьера, то есть ограничение пищевого белка в рационе потенциально позволяет нормализовать флюктуации моторной дисфункции при паркинсонизме [24]. E. Cereda et al. (2010) подтверждают эффективность такого подхода к питанию при паркинсонизме и рекомендуют применение специализированных низкобелковых продуктов, используемых в лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью [25].

Витамин С является антиоксидантом, замедляющим прогрессирование болезни и позволяющим отсрочить начало фармакотерапии. Для покрытия у пациентов с паркинсонизмом повышенных потребностей в аскорбиновой кислоте рекомендуется ее потребление в дозе 3000–6000 мг/сут [26].

По данным S. M. Zhang et al. (2002), потребление токоферола в высоких дозах благоприятно сказывается на проявлениях паркинсонизма (реализация антиоксидантных свойств витамина) [26]. В зависимости от возраста пациентов им показан прием витамина Е в дозах 200 МЕ/сут (или 400 МЕ через день).

Применение витаминов группы В считается особенно важным при паркинсонизме. Поскольку продукция дофамина зависит от адекватного поступления в организм этого витамина, рекомендуется прием пиридоксина по 50–75 мг 3 раза в сутки (во время еды). Пиридоксин не следует принимать, если назначены препараты леводопы.

Дефицит витамина В₂ (рибофлавин) при паркинсонизме способствует развитию депрессии, вызывает нейрональные повреждения и индуцирует снижение уровня нейротрансмиттеров. В этой связи рекомендуется прием рибофлавина в дозах до 50 мг 3 раза/сут (с едой). Витамин В₃ (ниацин) способствует поддержанию иммунной системы, а также является средством профилактики депрессии и раздражительности (назначается в дозах до 50 мг 3 раза/сут, с приемом пищи).

Не исключается роль дотации витамина D в коррекции проявлений паркинсонизма; об этом сообщают M. L. Evatt et al. (2011) [27].

Из минеральных веществ при паркинсонизме особого внимания заслуживают кальций (антиостеопорозный эффект), магний (обеспечивает нейромышечные функции), калий (обеспечение адекватной передачи нервного импульса/мышечных сокращений) и сера (антиоксидант).

Коэнзим Q₁₀ способствует повышенной выработке клеточной энергии, замедляет отмирание нейронов мозга и прогрессирование болезни. Коэнзим А действует синергично с коэнзимом Q₁₀, выравнивая метаболизм, уменьшая депрессию и усталость, а также повышая жизненный тонус.

Потребление кофеина в умеренных дозах оказывает положительный эффект на неврологический статус при различных формах паркинсонизма, но в

детском возрасте этот стимулятор ЦНС может выступать в качестве антинутриента.

О применении в лечении паркинсонизма гиперкетогенных диет сообщают T. B. Vanitallie et al. (2005), подчеркивая эффективность кетонов в нормализации активности дефекта комплекса I при паркинсонизме [28]. M. Gasior et al. (2006), B. Cheng et al. (2009) подтверждают положительную роль кетогенных диет (КД) при паркинсонизме (нейропротективные и «болезнь-модифицирующие» свойства) [29, 30].

Использование фитохимических веществ рассматривают R. Pal et al. (2011) [31]. При паркинсонизме рекомендуется применять для детоксикации печени следующие съедобные растения: лопух, одуванчик лекарственный, имбирь, расторопшу пятнистую; для стимуляции тимуса и лимфатической системы: кайенну, желтокорень канадский, коровяк обыкновенный, элеутерококк колючий, тысячелистник обыкновенный; для очищения крови: боярышник, клевер красный, сарсапелль, солодку голую. Для детоксикации крови и печени используют щавель желтый. Антистрессорным и нейротрофическим действием обладают цимицифуга кистевидная, котовник кошачий, страстоцвет, шлемник и корень валерианы.

P. Rojas et al. (2009) применяли при болезни Паркинсона пищевую добавку EGb761 (экстракт Ginkgo biloba), что сопровождалось нормализацией гомеостаза меди и ее содержания в различных структурах головного мозга [32].

Таким образом, роль питания при паркинсонизме не должна игнорироваться. Описанные нутритивные аспекты паркинсонизма свидетельствуют об актуальности нейродиетологического подхода к этой патологии.

Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.¹, Гришина Т.Р.^{1,2}, Федотова Л.Э.¹

¹Российский спутниковый центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва

²ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития РФ, г. Иваново

Стресс у детей? А разве детство не является беззаботным? К сожалению, для большинства детей нет. Стресс может быть не только у взрослых – это часть человеческой природы с самого раннего детства. Он начинается в тот момент, когда мы совершаем свое первое опасное путешествие, покидая чрево матери и появляясь в этом холодном, ослепительном и шумном мире. Можно отметить особые периоды в жизни ребенка, когда к адаптационным системам организма предъявляются повышенные требования: начало посещения яслей, детского сада, школы, сдача экзаменов, неурядицы в семье, заболевание ребенка, пребывание в стационаре и др.

Концепцию стресса сформулировал канадский исследователь Н. Selye (Г. Селье) в 1936 г. Сам термин «стресс» Г. Селье произвел от инженерного «stress», что в переводе с английского означает, в частности, «величина нагрузки на мост» [12]. В последующем учение о стрессе успешно развили и дополнили отечественные ученые, например Л.Х. Гаркави и соавт; были введены понятия стрессоустойчивости, адаптационного синдрома и болезней адаптации и т.д. [2].

Слова «стресс» и «адаптация» прочно вошли в повседневный лексикон. Однако следует помнить, что под стрессом могут пониматься по меньшей мере два феномена:

■ **стресс-реакция**, т.е. физиологическая реакция организма на внешний раздражитель, включающая резкое повышение выработки адреналина (в 10-100 раз) и глюкокортикоидов, активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы (повышение частоты сердечных сокращений, артериального давления (АД));

■ **стрессор**, т.е. сам внешний раздражитель, вызывающий стрессовую реакцию организма.

Под адаптацией понимается приспособительная деятельность организма, направленная на поддержание гомеостаза, нормальной работоспособности, продолжительности жизни, сохранение репродуктивной функции в неадекватных условиях среды. Стресс-реакцию часто называют «синдром адаптации», или «дезадаптация». Как и у взрослых, адаптация к стрессу у детей достаточно индивидуальна. Один ребенок может легко проноситься через дни учебы в школе безо всякого труда, получая высокие оценки без малейших усилий, а вот для другого соперничество в школе кажется настолько пугающим, что у него начинаются боли в животе или головные боли и другие признаки стрессового состояния уже при виде школьного автобуса, подъезжающего к остановке.

Проявления стресса у детей характеризуются значительным разнообразием. Некоторые дети могут вернуться к младенческому поведению: держать большой па-

лец во рту или мочиться в постели. Дети постарше демонстрируют признаки депрессии, становятся молчаливыми и замкнутыми, избегают друзей. Другие проявляют стресс «трудным поведением», приступами раздражения, вспышками ярости, которые показывают, что дети теряют контроль над собой. Нередко дети под влиянием стресса приобретают нервные привычки или у них возникает судорожный тик: мигание, дергание, наматывание волос на пальцы или частое глотание.

Причины и типичные проявления стресса у детей отличаются в различных возрастных группах. Например, **у грудных детей и детей в возрасте до 2-х лет** стресс проявляется как повышенная раздражительность, отказ от принятия пищи, неожиданное и резкое нарушение общей картины сна. Причинами стресса являются, как правило, болезнь ребенка, разлука с близкими людьми, изменения в распорядке дня, а также стресс, переживаемый родителями. В этом возрасте снятию стресса лучше всего способствуют игры, в особенности в прятки, которые заставляют ребенка поверить

в то, что, несмотря на временные исчезновения, папа и мама всегда возвращаются и что они всегда где-то рядом. И конечно, депрессия или агрессия родителей самым негативным образом сказывается на детях, так что от родителей требуется больше внимания, им следует быть добрее, ласковее и заботливее.

В возрасте от 2-х до 5 лет стресс типично проявляется как поведенческая регрессия (ребенок возвращается к соске, вновь начинает мочиться в штаны или в кровать), избыточные страхи, агрессивное поведение или неконтролируемые вспышки плохого настроения, заикание, гиперактивность, слезы как реакция на все новое. Причинами стресса чаще всего являются необходимость разлучаться с близкими людьми (посещение яслей, детского сада, переезды, работа родителей), напряженная ситуация в семье.

В возрасте от 5 до 10 лет типичными проявлениями стресса у ребенка являются необъяснимые боли и расстройства (включая рвоту), повышенная озабоченность своим здоровьем, отказ от посещения школы и прогулок с другими детьми, слишком рьяное желание казаться хорошим, необъяснимые тревоги и страхи (фобии), стереотипные нервные движения, низкая самооценка, нарушения сна и питания. Причинами стресса являются, как правило, школа, друзья и неуспехи или конкуренция в учебе. Дети в этом возрасте начинают понимать, что кто-то умнее, кто-то сильнее, а кто-то красивее их, и это является для них серьезной психологической нагрузкой. Однако причиной детского стресса в любом возрасте может стать крупное семейное событие, например развод, рождение еще одного ребенка, переезд на другое место жительства и другие социальные и семейные факторы.

Выделяют **четыре стадии стресса у детей. На первой стадии** ребенок испытывает прилив

сил, повышение умственной и физической активности. На этом этапе стресс благотворен, он помогает мобилизовать силы для разрешения проблемы. Например, ребенок восторженно рассказывал о первых днях в школе, как сам просыпался, чтобы поскорее бежать туда.

На второй стадии у ребенка отмечаются «активные» отрицательные эмоции. В этой стадии возможны раздражительность, гнев и даже агрессия. Эти эмоции позволяют ребенку «разрядиться». Родители могут припомнить случаи, когда малыш наотрез отказывался делать уроки или идти в школу, дерзил. На этой стадии организм ребенка продолжает активно сопротивляться действию стрессорного фактора и сохраняет работоспособность.

На третьей стадии наблюдаются «пассивные» отрицательные эмоции. На этой стадии ребенок перестает «выступать» и «покорно» расстраивает родителей «тройками» и «двойками». Действие внешнего стресс-фактора продолжается, но адаптация организма к комплексу стрессовых факторов падает, наступает стадия истощения, или дистресса (от англ. distress – горе, бедствие, расстройство).

На четвертой стадии стресс проявляется различными заболеваниями. Статистика свидетельствует: у половины учеников средней школы уже есть вполне определенный диагноз, в старших классах страдающих различными заболеваниями – 95%. В детском возрасте последствия неконтролируемого стресса включают неврозы, хронические головные боли, гастриты, язвенные колиты, астму, нейродермит, непроизвольное мочеиспускание, заикание. Порочный круг замыкается: ведь болезни еще более ослабляют организм и способствуют утяжелению стресс-реакции [9, 11].

Почти всегда стрессовые состояния сопровождаются дефицитом магния. В стрессовой ситуации увеличивается выброс

норадреналина и адреналина, способствующих выведению магния из клеток. При этом и происходит истощение внутриклеточного пула Mg^{2+} , приводящее к высокой концентрации магния в первичной моче и потерям магния с мочой. Дефицит магния в ряде случаев ведет к снижению внимания, памяти, нарушению сознания, судорожным припадкам, проявляется нарушениями координаторной сферы в виде атаксии, тремора, нистагма. Возможно повышение сухожильных рефлексов, развитие парестезий. Стресс и магниевая недостаточность являются взаимообусловленными процессами, усугубляющими друг друга [4, 6, 10, 13].

У детей и подростков дефицит магния, так же как и стресс, приводит к повышению АД – одного из существенных компонентов стресса [4], сдвигает цереброваскулярную реактивность сосудов в сторону констрикторного ответа [1]. И наоборот, прием препаратов магния значительно сдерживает рост АД в ответ на альдостеронстимулирующий эффект ангиотензина II. Мета-анализ клинических исследований указал на дозозависимый эффект уменьшения АД при терапии магниевыми препаратами [18].

Молекулярные механизмы антистрессорного и антидепрессантного воздействия магнийпиридоксиновых препаратов были проанализированы нами ранее [5, 8, 13]. Проведенный систематический анализ позволил определить белки, абнормальные уровни активности которых на фоне дефицита магния влияют на стрессовые состояния и депрессию (рис. 1). К ним относятся катехол-О-метилтрансфераза (регуляция уровней катехоламинов), рецепторы N-метил-аспартат (активность гиппокампа) и аденилатциклазы (реакция клетки на гормональные и другие стимулы). Следует также обратить внимание на антистрессорные эффекты пиридоксина, обусловленные активацией ряда B_6 -зависимых белков.

Таким образом, прием магния является одним из эффективных патогенетических методов управления стрессом (т.е. стресс-реакцией организма), существенно повышающим адаптивные резервы организма ребенка. Более того, являясь естественным эндогенным субстратом, магний не вызывает побочных эффектов, в т.ч. привыкания и зависимости.

Оценка стресса у детей и подростков

Вследствие упомянутого ранее разнообразия индивидуальных проявлений стресса у детей его оценка должна проводиться опытным специалистом, способным учесть индивидуальные особенности не только личности ребенка, но и его физиологии. Дети не всегда могут словами выразить то, что их беспокоит, поэтому, например, рисунки и игры также позволяют лучше узнать о том, что беспокоит ребенка. Помогают различного рода ролевые игры, когда от ребенка требуется показать, как он повел бы себя в той или иной ситуации. Очевидно, что такой индивидуальный подход требует искусства и опыта педагога, которым владеют далеко не все взрослые, работающие с детьми. Поэтому необходимо введение некоторых унифицированных оценок состояния ребенка.

Сразу после формулировки концепции стресса Гансом Селье в 1930-х гг. начались активные исследования по изучению проявления стресса у взрослых. Только с начала 1970-х гг. исследователи обратили внимание на необходимость оценки уровня стресса и у детей. Данная область имеет свою специфику, т.к. дети часто не осознают, что пребывают в стрессе. В настоящее время приняты два основных подхода к оценке стресса у детей: опрос ребенка и опрос родителей. Существующие шкалы представляют собой либо опросники психологического толка, либо т.н. «шкалы стрессовых событий». Интересно рассмотреть фрагмент подобного рода шкалы,

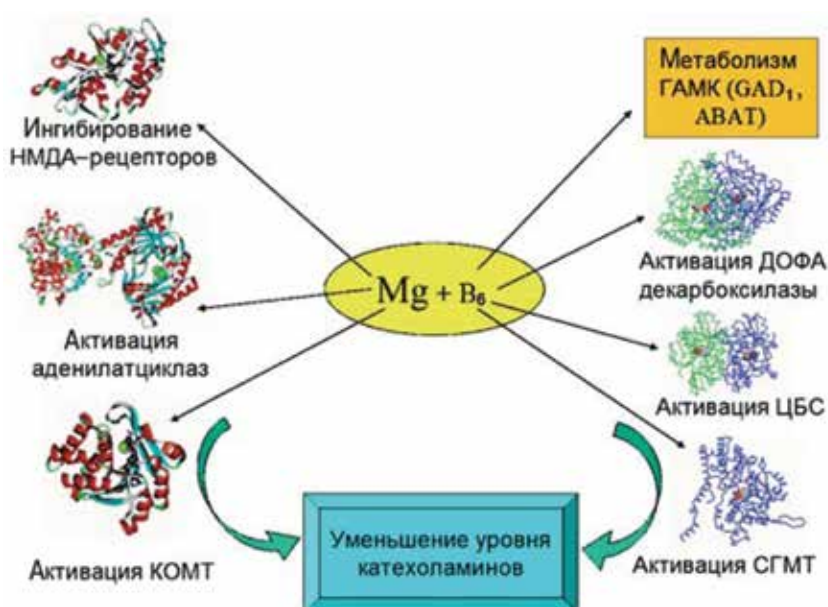


Рисунок 1. Молекулярные механизмы воздействия препаратов магния и пиридоксина на уровни катехоламинов и, следовательно, уровень физиологического стресса

Указаны белки и ферменты, опосредующие антистрессорную защиту организма магнием и пиридоксином: **НМДА** – N-метил-аспартат- и глутамат-рецепторы; **КОМТ** – катехол-О-метил-трансфераза; **GAD1** – глутамат-декарбоксилаза 1; **ABAT** – аминобутират-аминотрансфераза – ферменты метаболизма ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты); **ЦБС** – цистатион-бета-синтетаза; **СГМТ** – серин-гомоцистеин-метил-трансфераза

опубликованной в 1972 г. и широко известной как шкала Коддингтона (табл. 1).

Очевидно, что подобного рода шкала, несмотря на ее достаточно частое использование в таких странах, как США, характеризуется значительным количеством недостатков. Во-первых, совершенно очевиден произвол как в выборе «стрессовых» событий, так и в назначении «веса» этих событий. Заметим, что балловые оценки стрессовых событий отличаются претензией на точность: например, «потеря работы родителями» оценена именно в 23 балла (а не в 22 или 25), а «изменение финансового положения родителей» – именно в 21 (а не 22 или 27) балл. Здравый смысл подсказывает, что гораздо более научным было бы использовать баллы с шагом в 5 или 10 единиц.

Во-вторых, даже мимолетного взгляда на представленные в таблице примеры достаточно, чтобы понять, что события указывают на социальную специфику какой-то

конкретной культуры. Поэтому данная шкала будет давать полностью неадекватные оценки стресса при использовании в любой другой культуре. Приведем пример: событие «смерть бабушки/дедушки» у детей среднего школьного возраста оценивается в 30 баллов, а событие «появление третьего взрослого (дедушка/бабушка)» – в 41 балл. Другие примеры подобного рода становятся очевидными при более подробном рассмотрении таблицы. Например, для ребенка среднего школьного возраста «выдающиеся личные успехи» (39 баллов) и «активное посещение церкви/синагоги» (25 баллов) дают суммарную оценку стресса в 64 балла. Этот «стресс» выше, чем стресс от «употребление наркотиков или алкоголя» (61 балл) или же «госпитализация ребенка» (62 балла).

Рассматривая эти и другие примеры, по меньшей мере можно сказать, что подобного рода шкалы имеют отчетливую социальную окраску той страны, в ко-

ДЕТСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Таблица 1. Шкала «стрессовых событий» у детей и подростков [16,17]

| События | Балл | | |
|---|--------------|---------------|---------------|
| | дошколь-ники | средняя школа | старшая школа |
| Поступление в 1-й класс или среднюю школу | 42 | 46 | 45 |
| Перевод в другую школу | 33 | 46 | 52 |
| Рождение брата или сестры | 50 | 50 | 50 |
| Уход из дома брата/сестры | 39 | 36 | 33 |
| Госпитализация брата/сестры | 37 | 41 | 44 |
| Смерть брата/сестры | 59 | 68 | 71 |
| Отъезд отца из-за смены работы | 36 | 45 | 42 |
| Потеря работы родителями | 23 | 38 | 48 |
| Разлука родителей | 74 | 78 | 77 |
| Развод родителей | 78 | 84 | 84 |
| Госпитализация одного из родителей | 51 | 55 | 54 |
| Смерть одного из родителей | 89 | 91 | 94 |
| Смерть бабушки/дедушки | – | 30 | 38 |
| Появление отчима или мачехи | 62 | 65 | 63 |
| Тюремное заключение одного из родителей (30 д.) | 34 | 44 | 50 |
| Тюремное заключение одного из родителей (1 год) | 67 | 67 | 76 |
| Появление третьего взрослого (дедушка/бабушка) | 39 | 41 | 34 |
| Изменение финансового положения родителей | 21 | 29 | 40 |
| Выход матери на работу | 47 | 44 | 36 |
| Уменьшение ссор между родителями | 21 | 25 | 29 |
| Увеличение ссор между родителями | 39 | 47 | 46 |
| Известие о том, что ты – приемный ребенок | 33 | 52 | 70 |
| Приобретение какого-либо уродства | 52 | 69 | 83 |
| Врожденное уродство | 39 | 60 | 70 |
| Госпитализация ребенка | 59 | 62 | 59 |
| Изменение отношения ровесников | 38 | 51 | 68 |
| Выдающиеся личные успехи | 23 | 39 | 45 |
| Смерть близкого друга (друга детства) | 38 | 53 | 65 |
| Провал на экзаменах в школе | – | 57 | 62 |
| Исключение из школы | – | 46 | 54 |
| Беременность незамужней сестры-подростка | – | 36 | 60 |
| Употребление наркотиков или алкоголя | – | 61 | 70 |
| Активное посещение церкви/синагоги | – | 25 | 28 |
| Неучастие в том, в чем хочется участвовать | – | – | 47 |
| Разрыв с другом/подругой | – | – | 47 |
| Начало свиданий | – | – | 55 |
| Отцовство | – | – | 76 |
| Беременность | – | – | 95 |

торой они были разработаны. При этом речь идет даже не столько о стране, а о конкретной социальной прослойке в этой стране. Описанные выше ситуации вполне типичны для англосаксов в США, но совершенно неуместны, например, для испанцев или негров, проживающих в той же стране. Подтверждением этого является тот факт, что для детей испанцев, проживающих в США, была разработана специальная, адаптированная версия этой шкалы [21].

В-третьих, исследования, проводимые в тех же США, показывают, что имеющиеся шкалы оценки стресса у детей отличаются крайне низкой надежностью даже при использовании в различных выборках одной субпопуляции – детей белых американцев англосаксонского происхождения. Такие шкалы, как шкала Коддингтона (Coddington's Life Events Scale-Children), шкала Чандлера (Chandler's Stress Response Scale), шкала Вебба-ван Деве-Отта (Webb, VanDevere, and Ott's Structured Pediatric Psychosocial Interview), шкала Филлипса (Phillips' Children's School Questionnaire), шкала Уиггинса-Маккрани-Бейли (Wiggins, McCranie, and Bailey's Psychological Stress Evaluator) не прошли разностороннего тестирования, и их достоверность не установлена [21]. При совместном использовании нескольких шкал часто наблюдаются взаимоисключающие результаты (одна шкала указывает на «высокий уровень стресса», другая «стресс отсутствует» и т.д.).

Чрезвычайно важно отметить, что низкая надежность упомянутых выше шкал во многом обусловлена тем, что они являются опросниками, составленными психологами и педагогами, и совершенно не учитывают клиническую симптоматику стресса. На практике бывает весьма трудно отличить детский стресс от недомоганий, сопровождающих нормальные процессы роста и развития ребенка. Как же узнать, что у малыша именно стресс, а не что-то другое?

С медицинской точки зрения стресс (точнее, стресс-реакция) характеризуется универсальным физиологическим ответом: усиление

сердцебиения, вазоконстрикция, повышение АД вследствие повышения уровней катехоламинов, снижение уровней магния в крови, повышение уровней глюкозы, глюкостероидов, катехоламинов и магния в моче и др. Эти физиологические процессы приводят к характерной симптоматике и изменениям в поведении ребенка, переживающего стресс.

Симптоматика:

- учащенное сердцебиение;
- повышение АД;
- сухость во рту;
- потные ладони;
- мышечная напряженность в области шеи или головы;
- быстрая утомляемость;
- головные боли;
- нарушение сна: повышенная сонливость, частые ночные кошмары;
- боли в животе, проблемы с пищеварением;
- чрезмерный или пропавший аппетит;
- трудности с концентрацией внимания;
- эмоциональная неустойчивость;
- частые простуды или другие легкие недомогания;
- обострение астмы.

Изменения в поведении:

- повышенная плаксивость;
- плохое настроение: раздраженность, апатия;
- возврат привычек более раннего возраста: сосание пальца, энурез, сюсюканье;
- неспособность сосредоточиться, рассеянность при приготовлении уроков;
- отчужденность от семьи, друзей;
- проблемы в общении с младшими братьями и сестрами;
- отказ идти в детский сад или в школу.

Кроме того, упомянутые выше шкалы учитывают фактически только социальные источники стресса и практически полностью пренебрегают источниками стресса вследствие повышенных физических и умственных нагрузок, вынужденной гиподинамией и т.д.

[2, 12]. Таким образом, разработка адекватных комплексных шкал для оценки стресса у детей является актуальным направлением исследований.

Магний и стресс у детей

Стрессовое состояние организма представляет собой значительный дисбаланс между внешними условиями и способностью организма ребенка адекватно реагировать на них. В соответствии с МКБ (диагноз F43) состояние острой реакции на стресс характеризуется первоначальным сужением внимания, неспособностью осознания стимулов и дезориентацией. За этим может последовать либо дальнейшее отстранение от окружающей ситуации (ступор F44.2), либо чрезмерная активность. Вегетативные признаки панического беспокойства (тахикардия, потливость, покраснение кожи) обычно появляются в течение нескольких минут стрессорного стимула или события и в основном исчезают в течение нескольких часов. При продолжительном стрессовом воздействии состояние тревожной готовности поддерживается в соответствии с адаптационными возможностями организма. При превышении стрессом адаптационных возможностей организм ребенка не в состоянии поддерживать нормальные функции: происходит повреждение надпочечников, иммунной и других физиологических систем.

Повышение адаптационных резервов организма ребенка имеет большое значение для формирования устойчивости к стрессу. Как было отмечено выше, достаточная обеспеченность организма магнием способствует увеличению резервов адаптации при стрессе. И наоборот, дефицит магния снижает адаптацию к стрессу, причем возникающий стресс способствует существенным потерям магния организмом.

Стресс и магниевая недостаточность являются взаимообуславливаемыми процессами, обо-

стояние острого и хронического стресса ведет к истощению внутриклеточного пула магния и его потерям с мочой, т.к. в стрессовой ситуации выделяется большое количество адреналина и норадреналина, способствующих выведению магния из клеток. Известно, как быстро дети утомляются под воздействием громких звуков – крика, грохота, гула автомобилей и прочих шумовых воздействий. В работе I. Sendowski и соавт. (2006 г.) показано, что стрессовая ситуация, вызванная интенсивным шумовым воздействием, приводит к значительному повышению экскреции магния с мочой ($p=0,017$), также при этом значимо повышается уровень магния в крови ($p<0,001$). Важно отметить, что переносимость шума как стрессового фактора при терапии магнием повышается; магниевую терапию используют даже после травмирующего шумового воздействия [20].

Заметим, что в терапии детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) используются только органические соли магния (лактат, пидолат, цитрат). Это связано с высокой биодоступностью органических солей и практически полным отсутствием нежелательных побочных эффектов [12], что важно в педиатрии. Например, использование пидолата магния с пиридоксинам в растворе (ампульная форма Магне В₆) разрешено с 1 года; лактата и цитрата магния – с 6 лет. Цитрат магния (Магне В₆ Форте) рекомендуется детям с ацидозом (или со сдвигом в сторону ацидоза) и оксалатурией для профилактики мочекаменной болезни и компенсации быстрой нервно-психической истощаемости при нейроартритическом типе конституции [7].

Препарат Магне В₆ использовался для лечения группы детей (31 ребенок) с СДВГ в возрасте от 6 до 12 лет. В контрольную группу вошли 20 детей с похожими проявлениями одной и той же патологии, которые получили поливитаминный комплекс без значительного

количества магния. Эффективность терапии оценивали на 30-й день с помощью комплекса клинико-нейропсихологических и биохимических исследований. Прием Магне В₆ привел к нормализации уровня магния, способствовал улучшению поведения, снижению уровня тревожности, агрессии и синкинезии, повышению характеристик внимания ($p < 0,01$) [11].

В исследовании 52 гиперактивных детей комбинированный прием магния и пиридоксина (Магне В₆) в течение 1-6 мес. восстанавливал нормальные значения магния в эритроцитах ($2,329 \pm 0,386$ ммоль/л) и уменьшал симптомы гиперактивности – физическую агрессивность, неустойчивость, недостаток внимания в учебе, гипертонию, судороги, миоклонию [22].

В исследовании 40 детей с СДВГ (4-8 лет) пациенты получали Магне В₆ в течение 8 нед. в дозе 6 мг/кг веса в сутки. Практически у всех пациентов прием препарата привел к статистически значимому улучшению симптоматики СДВГ (уменьшение агрессивности, импульсивности на фоне повышения внимания в школе). По окончании курса терапии спустя несколько недель симптоматика СДВГ восстановилась и параллельно приблизилась к исходному уровню концентрации магния в эритроцитах до исследования и проведения терапии. Был установлен тренд корреляции между баллом по шкале гиперактивности и уровнем магния в эритроцитах [23, 24].

Помимо тремора и судорог одним из частых нарушений при дефиците магния является нарушение сна. Мелатонин является основным гормоном шишковидной железы, регулирующим циркадианные ритмы «сон-бодрствование». Экспериментальные исследования показали, что дефицит магния вызывает нарушения сна.

Дефицит магния в диете в течение 4 нед. привел к снижению уровня мелатонина в плазме крови с 4 по 7 ч темного времени су-

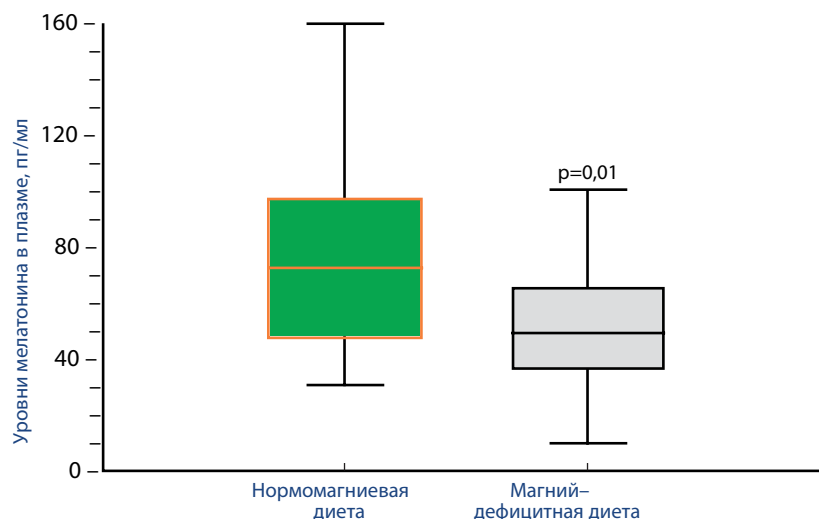


Рисунок 2. Уровни мелатонина в плазме в экспериментальном исследовании магниевого дефицита [25]. Разница в средних значениях уровней мелатонина в обеих группах была статистически значимой ($p=0,01$)

ток (рис. 2). В работе [Billyard, 2006] животные с дефицитом магния имели уровни мелатонина 50 ± 5 пг/мл, а обеспеченные магнием показали уровни мелатонина 75 ± 7 пг/мл [25]. Дефицит магния вызывает дефицит мелатонина вследствие падения активности магнийзависимого белка биосинтеза мелатонина – серотонин-N-ацетилтрансферазы, в то время как магний увеличивает активность этого фермента и сон нормализуется.

В аналитическом обзоре M.S. Seelig и соавт. (1994) показано, что хронический стресс как у детей, так и у взрослых приводит к повышенной потребности в магнии за счет активации симпатической системы и липолиза, избыточного активного расходования АТФ [19].

Интересно отметить общность клинической симптоматики дефицита магния и физиологических проявлений острой реакции на стресс (табл. 2). Ведущая симптоматика стресса – тахикардия, подъем АД, головные боли, спазмы и судороги, эмоциональная лабильность и трудность концентрации внимания, совпадает с известными симптомами дефицита магния [8, 10, 12].

Таким образом, клиническая симптоматика дефицита магния имеет много общего с симптома-

тикой стресса. Этот факт позволяет разрабатывать шкалы балльной оценки дефицита магния у детей, которые также могут быть использованы и как шкалы для оценки стресса. В таблице 3 приведен пример такой шкалы, которая является результатом наших исследований по вопросам взаимосвязи стресса и дефицита магния, проводившихся более 15 лет. Очевидно, что сумма баллов по разделам «анамнез», «семейные и социальные факторы», «симптоматика» и «физические нагрузки» вполне может быть использована как оценка степени стресса у ребенка.

Коррекция магниевого статуса диетой и препаратами органического магния

Коррекция дефицита магния включает диетическую и фармакологическую составляющие. Для подбора диеты, обогащенной магнием, следует учитывать не только его количественное содержание в продуктах питания, но и биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зеленый лук и т.д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование, соленье) концентрация магния снижается

Таблица 2. Сравнительная симптоматика дефицита магния и стресса у детей

| Симптоматика стресса | Симптоматика дефицита магния |
|---|--|
| Учащенное сердцебиение | Тахикардия, экстрасистолы |
| Повышение АД | Повышение АД |
| Нарушение сна: повышенная сонливость, частые ночные кошмары | Бессонница, кошмарные сновидения |
| Частые простуды или другие легкие недомогания | |
| Головные боли | Частая головная боль, внезапное головокружение; потеря равновесия; мелькание «мушек» перед глазами |
| Боли в животе, проблемы с пищеварением | Спастическая боль в желудке, пищеводе |
| Обострение астмы | Бронхоспазм |
| Мышечная напряженность в области шеи или головы | Судороги в мышцах; подергивание век |
| Гиперакузия | Гиперакузия |
| Сухость во рту | * |
| Влажные ладони | |
| | «Онемение» конечностей; покалывание в ногах |
| Чрезмерный или пропавший аппетит | Спастическая боль в желудке, пищеводе |
| Повышенная плаксивость | Эмоциональная неустойчивость |
| Плохое настроение: раздраженность, апатия | Эмоциональная неустойчивость |
| Трудности с концентрацией внимания | Трудности с концентрацией внимания |
| Эмоциональная неустойчивость | Эмоциональная неустойчивость; повышенная чувствительность к перемене погоды |
| Быстрая утомляемость | Быстрая утомляемость, ощущение тяжести в теле |
| ** | Выпадение волос; ломкость ногтей; кариес |

*Дефицит магния ассоциирован с нарушениями обмена глюкозы, которые часто сопровождаются симптоматикой «сухости во рту».

**При длительном хроническом стрессе усиливается распад соединительной ткани [8].

незначительно, но его биодоступность резко падает. Вот почему летом, когда в меню много свежих фруктов, овощей и зеленолистных пищевых растений, частота встречаемости и глубина дефицита маг-

ния уменьшаются. «Летняя» диета в средней полосе России также более насыщена магнием. Эпидемиологически дефицит магния летом встречается реже, а у пациента с магнидефицитной конституцией

он менее глубокий летом, нежели зимой [15].

Восполнение дефицита магния является важнейшей составляющей патогенетического подхода к повышению физиологических адаптационных резервов у детей. В частности, при нормальном снабжении организма магнием становится возможным снижение отрицательных эффектов катехоламиновых воздействий вследствие нормализации катаболизма катехоламинов. В результате повышается резистентность к стрессу. Одним из важных эффектов магния также является торможение процессов возбуждения в коре головного мозга и связанная с этим реализация седативного, анальгетического и противосудорожного эффекта.

Необходимость коррекции магниевого дефицита бесспорна. Назначение препаратов магния представляет собой своеобразную заместительную терапию и в качестве цели преследует коррекцию нормального уровня магния и восстановление физиологических процессов, в которых ион Mg^{2+} принимает активное участие. Однако это весьма затруднительно в связи с тем, что магний представляет собой главным образом внутриклеточные ионы. Именно поэтому целесообразно использование комплексной терапии дефицита этих ионов с компонентами, способствующими проникновению ионов магния во внутриклеточное пространство, или комплексными препаратами.

Рациональное использование препаратов магния в педиатрии крайне актуально: среди патологий элементного статуса в детской популяции населения России дефицит магния занимает лидирующую позицию наряду с распространенностью дефицита йода, кальция и цинка [8]. Потребность в магнии колеблется от 5 до 15 мг/кг, в среднем 6-8 мг/кг. Рекомендуются следующие суточные нормы потребления магния для детей: грудного возраста 0-0,5 лет – 40 мг, 0,5-1 год – 60 мг, 1-3

ДЕТСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Таблица 3. Шкала для оценки дефицита магния у детей

| | | | | |
|--|--|--|--|-------|
| ФИО _____ Возраст ребенка _____ Дата заполнения _____ | | IV. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (отсутствует – 0, присутствует – 1) | | Баллы |
| I. Анамнез (отсутствует – 0, присутствует – 1) | | Астеничная конституция | | |
| Презеклампсия (гестоз) у матери | | Плоскостопие | | |
| Большая прибавка массы тела во время беременности | | Гипермобильность суставов | | |
| Кровотечения в родах | | Легкорастяжимая кожа | | |
| Недоношенность | | Пролапс митрального клапана | | |
| Рахит | | Грыжи, слабый брюшной пресс (да – 2, нет – 0) | | |
| Часто/длительно болеющий ребенок | | Неопущение яичка | | |
| Аллергия, астма | | Миопия | | |
| Пиелонефрит | | Сколиоз | | |
| Дисбиоз кишечника | | Неправильное прорезывание зубов, аномалии прикуса | | |
| Ранняя гипертония (7–10 лет) | | Варикозное расширение вен | | |
| Дефицит магния (плазма крови) в анамнезе | | Рефлюксы | | |
| ИМТ ребенка (норма – 0, больше/меньше возрастной нормы – 1) | | Опущение почки, желудка | | |
| Антибиотики в течение последних 6 мес. (да – 4, нет – 0) | | Долихосигма | | |
| Сумма баллов по разделу (максимально – 16) | | Сумма баллов по разделу (максимально – 15) | | |
| II. Семейные и социальные факторы (отсутствует – 0, присутствует – 1) | | V. Диета (любимая пища ребенка) | | |
| Посещение дополнительной школы | | Магнийсодержащие продукты (не употребляет – 2, употребляет 1–2 раз/нед. – 1, употребляет 3 и более раз/нед. – 0) | | |
| Школа продленного дня | | Орехи (кроме арахиса) | | |
| Интернат | | Рыба | | |
| Бытовое пьянство родителей | | Зеленолистные растения | | |
| Развод родителей | | Морские водоросли | | |
| Отсутствие собственной комнаты (да – 2, нет – 0) | | Магнийвыводящие продукты (не употребляет – 0, употребляет 1–2 раз/нед. – 1, употребляет 3 и более раз/нед. – 2) | | |
| Смерть близкого человека в теч. 12 мес. (да – 5, нет – 0) | | Выпечка | | |
| Экономический достаток семьи (меньше 3000 руб./чел. – 3, 3000–7000 – 2, 7000–10 000 – 1, более 10 000 – 0) | | Печенье | | |
| Сумма баллов по разделу (максимально – 15) | | Шоколад | | |
| III. Симптоматика (отсутствует – 0, присутствует – 1) | | Пирожные | | |
| Судороги икроножных мышц (да – 2, нет – 0) | | Колбаса | | |
| Другие судороги, тики | | Картошка | | |
| Беспокойный сон, вздрагивания при засыпании, | | Белый хлеб | | |
| Бессонница | | Кофе | | |
| Мочится в постели | | Чипсы | | |
| Неустойчивый стул (запоры, поносы) | | Соленья | | |
| Перебои в сердце | | Соленые орешки | | |
| Тахикардия (да – 2, нет – 0) | | Пепси, фанга, другие газированные напитки | | |
| Гиперакузия (да – 2, нет – 0) | | Сумма баллов по разделу (максимально – 32) | | |
| Зябкость | | VI. Физические нагрузки | | |
| Потливость | | Любит активные игры (футбол, волейбол и др.) (да – 0, нет – 1) | | |
| Быстрая утомляемость (да – 2, нет – 0) | | Посещает спортивную секцию (да – 5, нет – 0) | | |
| Повышенное АД | | Предпочитает сидячие занятия (чтение, рисование, компьютер) (да – 1, нет – 0) | | |
| Частые головокружения | | Прогулки на свежем воздухе (менее 1 раз/нед. – 2, 1–2 раз/нед. – 1, 3 и более раз/нед. – 0) | | |
| Фосфаты в общем анализе мочи | | Просмотр телепередач (3 и более ч/сут. – 2, 1–2 часа – 1, менее часа – 0) | | |
| Оксалаты в общем анализе мочи | | Сумма баллов по разделу (максимально – 11) | | |
| Высыпается ли ребенок (вялость при пробуждении – 2, чувство бодрости при пробуждении – 0) | | Общая сумма баллов (максимально – 110) | | |
| Сумма баллов по разделу (максимально – 21) | | | | |

Ключ для оценки дефицита магния (сумма баллов по всем разделам):

| | |
|-----------------|-----------------------------|
| Менее 25 баллов | Дефицит магния маловероятен |
| 25–35 баллов | Легкий дефицит магния |
| 35–50 баллов | Умеренный дефицит магния |
| Более 50 баллов | Тяжелый дефицит магния |

Ключ для оценки стресса (сумма баллов по разделам I, II, III, VI):

| | |
|-----------------|---------------------------|
| Менее 15 баллов | Малый уровень стресса |
| 15–30 баллов | Умеренный уровень стресса |
| Более 30 баллов | Высокий уровень стресса |

года – 80 мг, 4-6 лет – 120 мг, 7-10 лет – 170 мг, 11-14 лет – 270 мг, 15-18 лет – 400 мг.

Хорошо известно, что биодоступность магния зависит от биолигандной композиции. Для коррекции диетарного дефицита магния используются препараты органических солей магния (лактата, цитрата, пидолата) в сочетании с синергистом магния пиридоксином (витамин В₆), который потенцирует процессы абсорбции магния лактата, магния цитрата в кишечнике. Высокая абсорбция (30-40%) – на уровне ЖКТ у лактата и цитрата магния. К сожалению, в витаминно-минеральные комплексы для детей магнии вводится в виде оксида, биодоступность которого не превышает 5%.

Введение препаратов Магне В₆ в комплексную терапию СДВГ, пиридоксинзависимой формы эпилепсии у детей приводит к достоверному улучшению нервно-психического [8, 10] и соматического здоровья детей [1, 2, 4, 6, 10]. Достаточное суточное потребление магния (с пищей, водой или препаратами органического магния) связано со снижением концентраций маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции сосудов, нормализацией АД [10]. Дефицит магния и пиридоксина приводит к нормализации углеводного метаболизма и возникновению ацидоза.

В противодействии негативным последствиям стресса у ребенка значительная роль принадлежит семье. Взрослым прежде всего настоятельно рекомендуется продемонстрировать свой метод

здорового контроля над стрессом. Ничто не действует так хорошо, как обучение правильным примером: физическая активность, прогулки на свежем воздухе, рациональное питание, режим сна, бодрствования, взаимопомощь и совместный труд в семье. Когда мы ведем хорошо сбалансированную жизнь, мы все способны легко переносить стресс. А когда родители справляются таким образом со стрессом, дети следуют их примеру.

Роль рационального питания тоже весьма важна. Принимая во внимание повсеместное распространение низкой диетарной обеспеченности витаминами и микроэлементами, становится необходимым использование витаминно-минеральных комплексов. В педиатрии широко используется витаминизация физиологическими дозами витаминов. Однако компенсация дефицита магния, особенно необходимая в критические периоды жизни ребенка, часто упускается из виду.

Заключение

Магний имеет основополагающее значение для здоровья детей, не менее важное, чем обеспеченность йодом. Будучи неотъемлемым компонентом сотен ферментов, магний влияет практически на каждый физиологический процесс, протекающий в организме ребенка. Обеспеченность магнием имеет особенное значение для метаболических процессов, протекающих в сердечно-сосудистой и нервной системах растущего организма ребенка. Курсы терапии,

включающие прием препаратов магния, не связаны с побочными эффектами при условии, что используются органические формы магния, причем в приемлемой дозировке. Важность магниевой дотации (диетической и фармакологической) особенно актуальна на фоне распространенного в России качественного голода по микронутриентам. Несмотря на то, что сейчас люди едят вдоволь, они недополучают целый спектр важнейших микронутриентов и, прежде всего, магния. Как следствие, давление «болезней цивилизации» и «болезней зависимости» все более и более нарастает уже с детского и подросткового возраста. Без нормализации баланса магния курсы витаминов, лекарства могут быть малоэффективны и недостаточны. Деформированный минеральный обмен не только вносит свой вклад в патогенез неврологических заболеваний, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на воздействие многих лекарств. Поэтому коррекция магниевого баланса должна обеспечивать необходимый фон для проведения фармакотерапии у детей. При таких патологиях, как гиперактивность и дефицит внимания, препараты магния составляют ядро лечебных и нейрореабилитационных мероприятий.

Информация, представленная в настоящей статье, может быть использована педиатрами для более эффективного ведения пациентов в повседневной практике.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 6/2012, с. 813-821

Ремиссия в наркологии



Жусупова Э.Т.

Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

В статье проводится литературный обзор, касающийся как самого определения «ремиссия» в наркологии, так и существующих типов ремиссии. Также неоднозначны вопросы, что же считать «ремиссией» при наличии зависимости, с какого временного момента мы можем говорить о начале ремиссии у больных с опиоидной зависимостью, о вероятных качественных показателях ремиссии. Статья будет интересна для врачей наркологов и для тех, кто интересуется наркологией.

Когда течение заболевания хроническое, то существует четкое понимание такого его этапа как ремиссия, но это неприемлемо для наркологических болезней. Несмотря на то что изучению ремиссии в последнее время посвящено много работ, вопросы, посвященные болезням зависимости, не разработаны и до конца не изучены как в Казахстане, так и за рубежом. Проблема героиновой наркомании не стояла бы так остро в общемировом масштабе, если бы проблема формирования и поддержания ремиссии была бы решена [1]. Несмотря на проводимые исследования, конечный результат всех лечебно-профилактических мероприятий – стойкая, качественная ремиссия – невысок. Так, по данным С.А. Алтынбекова, С.Р. Мусинова, А.Л. Каткова (2003), ремиссии достигают только 5-7% зависимых в течение года после прохождения курса реабилитации [2].

Что же такое ремиссия? Если рассматривать этот вопрос с психиатрической точки зрения, не вызывая сомнения в том, что болезни зависимости относятся к области психиатрии, то вполне обоснованно при описании героиновой наркомании использо-

вать психиатрический понятийный аппарат [3].

Что касается непосредственно болезней зависимости, данный вопрос остается открытым и спорным. Мнения ученых расходятся по поводу определения ремиссий, сроков ее формирования, этапах и т.д. Т.А. Киткина под ремиссией понимает воздержание от употребления опиатов и с сохранением в латентном состоянии всех расстройств, характеризующих наркоманию, с возможностью эпизодического употребления других ПАВ, так называемых «легких наркотиков» и алкоголя [4].

По мнению других авторов, в основе патогенеза алкоголизма лежат особенности нейромедиаторных систем, главным образом, это уровень дофамина. Экспериментально доказано, что это связано с понятием «системы награды», помимо дофамина в патогенезе также большую роль играет и серотониновая нейромедиация [5-9], следовательно, все болезни зависимости подчиняются единым законам течения и развития этой группы заболеваний, а опиоидная зависимость является лишь частным случаем [10, 11]. Ремиссию при алкоголизме некоторые авторы рассматрива-

ют как динамическое состояние, а важнейшим признаком является степень риска рецидивирования [12]. По И.Н. Пятницкой (1994), «ремиссия – состояние нового качества гомеостаза. Ремиссионный гомеостаз отличен от гомеостаза активной наркотизации, но не идентичен гомеостазу преморбидному. Поддержание нового, непривычного состояния требует усилия – выработки устойчивого нового стереотипа функционирования» [13]. Автор рассматривает ремиссию как динамическое образование с выделением этапов – от начального этапа через этап неустойчивого равновесия к адаптации на ненаркотическом (безремиссионном) уровне. Данной точки зрения придерживаются многие исследователи [14-16]. Также И.Н. Пятницкая выделяет условно два варианта ремиссий – «функциональный» и «органический», однако ею не прослеживается связь ни с длительностью заболевания, ни с вероятным прогнозом заболевания [13]. При рассмотрении терапевтической ремиссии Л.Н. Благоев [17] рассматривает ремиссию как период воздержания от употребления опиатов после курса стационарного лечения, но с сохранением в латентном состоянии всех рас-



стройств, характерных для наркомании. По мнению Л.А. Сауты с соавт. [18], «ремиссия – это осознанный отказ больного от опьянения любого характера». А.С. Тиганов [19] дает следующее определение ремиссии: «под ремиссиями у больных наркоманиями и токсикоманиями понимается полное воздержание от употребления наркотиков и других токсикоманических средств». Он выделяет спонтанные и терапевтические ремиссии и тут же отмечает, что «спонтанные ремиссии бывают чрезвычайно редко». Нам представляется наиболее полным определение ремиссии, данное М.А. Винниковой [20], «ремиссия – это такое состояние, когда проявления болезни в значительной мере или полностью исчезают, но продолжают существовать в скрытой форме, будучи готовыми вновь появиться при соответствующих условиях, кроме того, это не только практически полное нивелирование симптомов болезни, но и правильная оценка пациентов перенесенных расстройств (критичность), возобновление «живой аффективности», а также сохраненные адаптационные возможности (способность вернуться к работе, если таковая

имелась, обучение, возможность сохранить или создать семью, налаживать межличностное общение)».

Нет также единого мнения, с какого периода начинать исчисление ремиссии. Отдельные авторы придерживаются точки зрения, что началом ремиссии можно считать момент с первого дня прекращения приема ПАВ [4, 21]. Другие ученые считают, что о ремиссии мы можем говорить только после воздержания не менее одного-двух месяцев [22, 23]. В.Б. Альтшулер и др. началом становления ремиссии считают момент редуцирования вегетативных, соматоневрологических расстройств и дезактуализации патологического влечения [24–26].

Помимо вышеизложенного, авторами выделяются короткие и длительные ремиссии [27]. Т.А. Киткина [4] выделяет два типа ремиссии: тип «А», для которых характерна более выраженная и более длительная психопатологическая симптоматика, в основном депрессивного круга, у лиц более старшего возраста и с большим стажем наркотизации, при ремиссиях типа «В» была характерна менее выраженная психопатологическая симптоматика

и быстрая редукция нарушений астенического и психопатоподобного круга. Другие авторы [28, 29] выделяют следующие фазы ремиссии: «фазу формирования ремиссии», начинающуюся на 15–30 день после ОАС и «фазу становления ремиссии». При ретроспективном анализе ремиссии зарубежные авторы [30, 31] выделяют полную и частичную ремиссии. Частичной является ремиссия, если в течение последних 6 месяцев имеет место эпизодический прием наркотиков и некоторые симптомы наркомании. Полной ремиссией считают, если на протяжении 6 месяцев было полное воздержание от приема ПАВ. М.А. Винникова [20] в своей работе выделяет 2 этапа ремиссии: становления и стабильной ремиссии.

Таким образом, по данным литературы можно сделать вывод, на сегодняшний день нет единства во мнениях ни относительно самого определения ремиссии, ни о сроках формирования и вопросы относительно ремиссии при наркологических заболеваниях остаются открытыми.

Список литературы находится в редакции

Табачная зависимость и психические расстройства (по данным литературы)

Аймакова Э.М.

РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии
и наркологии» МЗ РК, г. Алматы

В статье представлены данные исследований разных авторов о табачной зависимости и ее коморбидности с психическими расстройствами и другими аддикциями. Описывается взаимное воздействие данных нозологий, а также зависимость частоты соматической патологии, встречающейся при коморбидных состояниях. Рассматривается корреляция табачной зависимости с суицидальной тенденцией и аутоагрессией.

В последнее десятилетие качество жизни лиц с психическими расстройствами является предметом изучения многих ученых [1-4].

Курение тесно связано с другими зависимостями от ПАВ, в связи с чем существуют различные теории. «Теория ключа» – курение является «входными воротами» других видов зависимостей, таких как алкоголизм, наркомания, что получило подтверждение в многочисленных исследованиях. Существует и другая теория – «кумулятивного рискованного поведения», согласно которой употребление табака и алкоголя является симптомом более тяжелых расстройств, проявляющихся другими аддикциями [5]. Не секрет, что среди потребителей наркотических средств уровень потребления табака выше, чем среди общей популяции. И чем раньше человек впервые попробовал курить и в последующем интенсивно потребляет табак, тем выше вероятность применения им наркотических средств в будущем. Ряд ученых на основании обследования лиц подросткового возраста 12-17 лет выяснили, что курящие молодые люди имеют опыт применения наркотических средств,

в сравнении с некурящими ровесниками [6].

Курение сильно распространено среди лиц с психическими расстройствами [7]. Согласно исследованию, проведенному учеными США в 2000 г. [8], лица с психическими расстройствами больше подвержены табачной зависимости в сравнении с населением в целом, и вероятность курения оценивается в 2,7 раза больше. Табачная зависимость, по мнению многих исследователей, чаще прослеживается у лиц с шизофренией, биполярным психозом и аффективными расстройствами.

Ранний возраст и высокая интенсивность курения способствуют развитию психических расстройств в будущем [9]. Это подтверждают и N. Breslau, M. Kilbey с соавт. (1993), утверждая, что распространенность психических расстройств выше у лиц с тяжелой никотиновой зависимостью.

Существовала теория о том, что курение повышает риск развития шизофрении, но она не получила подтверждения [10]. W. Gregory, M.D. Dalack изучали никотиновую зависимость при шизофрении на основании клинических проявлений и лабора-

торных исследований и пришли к выводу, что курение является попыткой излечения от симптомов эндогенного заболевания. Данные исследований свидетельствуют о том, что при шизофрении дефект локализуется в никотинергической системе центральной нервной системы. Это подтверждает роль никотина в лечении негативных симптомов заболевания [11]. Этот вопрос недостаточно изучен, и ученые разных стран продолжают исследования воздействия никотина и никотиновых рецепторов.

Анализ литературы свидетельствует о том, что у лиц с шизофренией интенсивность курения намного выше, чем в популяции в целом. Это свидетельствует о том, что и заболеваемость, и смертность от заболеваний, возникающих как последствия курения, значительно выше. В частности, летальность от рака легкого в два раза превышает показатели смертности от данной патологии больных шизофренией, не страдающих табачной зависимостью (S. Brown et al., 2000).

Дальнейшие исследования в данном направлении позволят ответить на вопрос о том, почему пациенты с шизофренией



употребляют никотин, а значит помогут разработать новые подходы в лечении шизофрении и табачной зависимости.

Мнения ученых разделились: одни считают, что курение усугубляет психическое расстройство, другие же уверены, что курение способствует началу психического заболевания. Что же первично – курение или психическое расстройство?

По данным ряда зарубежных авторов, курение является одним из факторов развития депрессии [12-14]. Julie A. Pasco, Lana J. Williams и соавт. (2008) на основании популяционного исследования женщин пришли к выводу, что курение увеличивает риск развития большого депрессивного эпизода. Результаты их работы свидетельствуют, что риск развития данного расстройства у курящих женщин выше на 93%. Норвежские ученые нашли связь риска развития первого приступа депрессивного эпизода с дозой выкуриваемых

сигарет: у «злостных» курильщиков (больше 20 сигарет в день) риск в 4 раза выше, чем у некурящих [14].

Существует и противоположное мнение, что при депрессии увеличивается риск курения [15]. Также существует гипотеза «сосуществования депрессии и курения как эпифеномен общей первопричины, связанной с генетическими факторами» [16]. Ученые нашли сходство между курением и депрессией на нейрохимическом уровне [17]. Высказывается предположение, что дофамин играет большую роль в развитии депрессии и формировании физической зависимости при употреблении ПАВ. Другие исследователи «видят» связь депрессии с курением в их совместном участии в окислительном процессе в организме [18, 19]. D.E. Comings, R. Gade-Andavolu (2001) и H.R. Lesieur с соавторами (1991) утверждают, что именно «аффективные расстройства являются основанием для фор-

мирования зависимости», что подтверждается А.С. Гарницкой (1999), которая говорит о роли аффективных расстройств в становлении и формировании никотиновой зависимости, а также их тропности к клиническим формам зависимости.

Т.Б. Дмитриева и В.С. Положий (2003) отмечают, что принцип развития неврозов лежит в индивидуальном изменении адаптационной деятельности нервной системы, которая при новых условиях для организма приобретает новые качества. По официальным данным ВОЗ, 5% населения всего мира страдает депрессией, и ее распространение имеет тенденцию к увеличению. Многие исследователи отмечают роль социальных и стрессовых факторов в возникновении депрессии, к которым Ю.А. Александровский (1998) относит социально-политическую и экономическую нестабильность, экологические катастрофы, безработицу, гражданские

войны, микросоциальные факторы и т.д. Неблагоприятная социально-экономическая ситуация также способствует формированию химических аддикций.

У лиц с табачной зависимостью в 70% случаев встречаются пограничные психопатологические расстройства, и, несмотря на это, проблема остается открытой и не изученной. Течение пограничной патологии отличается непсихотическим уровнем расстройств, волнообразностью и отсутствием критического отношения пациентов [21].

М.А. Лисняк (1997) пришла к выводу, что сочетание никотиновой зависимости с невротическими расстройствами является «показателем пребывания личности в хронической фрустрации» и «формирование зависимости является проявлением косвенной аутоагрессии» [22].

Имеются результаты исследования, проведенные финскими учеными, выявившими связь никотиновой зависимости с суицидами и самоповреждениями [23]. Они обнаружили вдвое большую частоту суицидальных попыток среди регулярно курящих подростков, исследовав 157 подростков, госпитализированных в психиатрическую больницу. При ежедневном курении риск суицидальных попыток увеличивался в 4 раза, а самоповреждений – в 3 раза.

Существуют теории, рассматривающие алкоголизм как симптом различных форм невроза, когда лица с невротическим состоянием, принимая алкоголь, иллюзорно освобождаются от неуверенности, тревоги, непригодности (Т.Б. Дмитриева, В.С. Положий, 2009).

В.К. Смирнов (2000) считает, что 70% от общего числа обратившихся за помощью по поводу табачной зависимости с целью избавиться от таковой, страдают пограничными психическими расстройствами, и

решение лечиться по поводу зависимости является подсознательной «борьбой» с проявлениями пограничного психического расстройства. В связи с этим изучение табачной зависимости с коморбидными пограничными психическими расстройствами является важным, но малоизученным вопросом.

Ряд авторов провели клинические исследования, показавшие, что в 80% случаев у пациентов с зависимостью от ПАВ имеются коморбидные пограничные расстройства в виде депрессивных, тревожных и панических проявлений. Тревожные расстройства в сочетании с табачной зависимостью также имеют большую распространенность. Ученые имеют разное мнение на этот счет.

В исследовании А. Tselebis, Е. Papaleftheris и соавт. (2003), проведенном в Греции, были обследованы курящие, некурящие и бросившие курить лица, у которых определялся уровень тревожности. Ученые пришли к выводу, что курение является способом преодоления тревоги. Однако J.G. Johnson и Р. Cohen (2000) на основании обследования 700 молодых лиц в Нью-Йорке заключили, что интенсивное курение в подростковом возрасте способствовало развитию различных тревожных расстройств в большинстве случаев. Авторы исследования, проведенного в Германии, изучали связь табачной зависимости и социальной тревожности. Результаты показали, что тревожность приводит к курению с дальнейшим развитием зависимости (Н. Sonntag et al., 2000).

Тревожные и депрессивные расстройства в большинстве случаев встречаются в общей клинической практике и диагностируются не всегда.

Высокий уровень коморбидности тревожных и депрессивных расстройств показан

во многих исследованиях [24, 25]. Согласно данным ВОЗ, распространенность данных расстройств – около 1,5% от числа всех лиц, обратившихся в амбулаторную сеть. Результаты исследований выявили, что 80% этих пациентов составляют женщины, а 17,1% имеют суицидальные наклонности в течение жизни [25].

В случае сочетания тревоги и депрессии или невозможности выявления доминирующего симптома ставится диагноз смешанного тревожно-депрессивного расстройства. СТДР высоко распространено в общей медицинской практике. По данным М.В. Stein, Р. Kirk и соавт. (1995), СТДР выявляется у 42,3% из числа обратившихся пациентов в общей медицинской практике (это 2% всей популяции); тревожные расстройства – у 19,2% и депрессия – у 10,3% пациентов.

По данным С.Н. Мосолова (2009) и Р. Roy-Byrne (1996), пациенты со смешанными формами тревоги и депрессии в отличие от отдельных их расстройств отличаются снижением социальной адаптации и качества жизни (низким уровнем социального функционирования). Следует отметить тот факт, что СТДР – фактор риска развития большой депрессии. А также известно, что у пациентов зачастую развивается зависимость от ПАВ (С.Н. Мосолов, 2009), в частности от табачной зависимости. Подобные состояния являются труднокурабельными.

Таким образом, проблема табачной зависимости в сочетании с психическими расстройствами, несмотря на проведенные исследования, остается недостаточно изученной и требует дальнейшего изучения и научных разработок.

*Список литературы
находится в редакции*

Нравственная регуляция агрессивности у психических больных (на примере бреда ревности)



Менделевич Б.Д., Менделевич В.Д.

Казанский государственный медицинский университет, кафедра медицинской и общей психологии с курсом педагогики, г. Казань

Интерес ученых к проблеме агрессивности личности и возможностей ее самостоятельной коррекции (сдерживания) поддерживается в течение многих столетий. Специфическим аспектом данной проблемы признается сфера мотивации агрессивного поведения и нравственной его регуляции при наличии у человека психической патологии [1–6, 9–12, 16–18]. Психиатры по данному вопросу высказывали разные мнения. Более ста лет назад В.Ф. Чиж утверждал, что «нравственность пропорциональна здоровью нервной системы», и что «душевнобольные не могут быть добродетельными» [14]. К. Ясперс в те же годы придерживался принципиально иной позиции, доказывая, что доминирующими мотивами правонарушений психически больных являются не психопатологические, а личностные мотивы, и что «психические функции сами по себе не обуславливают ни порока, ни добродетели» [15].

До настоящего времени дискуссионным в современной психиатрии остается вопрос о том, какие механизмы лежат в основе социально опасного (криминального) поведения психически больных – психопатологические, личностные, ситуативные или иные [4–6]. По мнению Ф.С. Сафуанова [11], непосредственное удовлетворение своих выраженных агрессивных побуждений может быть связано с тремя классами источников мотивации: 1) с антисоциальными ценностями (устойчивыми надситуативными мотивами); 2) с чертами личности, которые рассматриваются и как характерологические, отражающие инструментальные свойства поведения, и как мотивационные образования; 3) с

потребностями биологического уровня, например сексуальными влечениями.

Особое место занимают исследования, посвященные механизмам регуляции агрессивного поведения [13]. И если по вопросу возможности нравственной (моральной) регуляции поведения психически здорового человека позиция ученых носит консолидированный характер, то возможность нравственной регуляции агрессивного поведения психически больными ставится под сомнение. Традиционно считается, что общественно опасное поведение лиц с психической патологией обусловлено констелляцией различных факторов, доминирующую роль в которых играет психопатология

[5, 6, 8]. Предполагается, что выраженная психопатологическая симптоматика, в особенности в условиях дезадаптации, блокирует возможность нравственной коррекции поведения, и пациент совершает деликт, исходя из выраженности и фабулы психического расстройства даже вопреки собственным нравственным принципам. По мнению Н.М. Жарикова и соавт. [4], наиболее важное значение в генезе опасных действий, совершаемых больными, имеют такие психопатологические факторы, как бредовые синдромы, импульсивные побуждения, императивные галлюцинации, двигательное возбуждение, и что «опасность таких поступков увеличивается в зависимости от синдромально-

го оформления и динамики болезни».

На вклад личностных факторов в реализацию агрессивного поведения психически больных указывают многие авторы [5, 6]. При этом они, как правило, включают в понятие «личностные факторы» особенности характера, волевую регуляцию, ценностное опосредование формирования конкретно-ситуативных мотивов [3, 11, 12]. В целом, характерной особенностью агрессивных преступлений, совершаемых лицами с психическими аномалиями, по сравнению с психически здоровыми признается недостаточность регулятивного влияния на поведение ценностей терминального и инструментального характера [11].

Таким образом, анализ исследований, посвященных проблеме самоконтроля агрессивного поведения психически больных, показывает, что вопросам изучения возможности нравственной регуляции их деятельности уделяется недостаточное внимание. В то

время как клиническая практика продолжает ставить вопросы о том, почему пациенты со сходной психопатологической симптоматикой в одних случаях совершают преступления, а в других нет. Данный вопрос не носит исключительно теоретический характер. От его решения зависит процесс возможной стигматизации или дестигматизации душевнобольных [7].

В связи с повышенной актуальностью означенной темы нами было предпринято клинико-психопатологическое и экспериментально-психологическое исследование двух психопатологически сходных групп психически больных, совершивших и не совершивших преступлений. Предполагалось, что одними из важных в плане криминогенности могут оказаться их этические установки и принципы. В качестве модели для изучения нравственной регуляции агрессивного поведения нами была взята модель бреда ревности, считающегося одним из наиболее потенциально опасных

в плане криминальной агрессии [6, 8].

Были обследованы 139 психически больных с бредом ревности различного генеза. Все они были мужчинами в возрасте от 23 до 69 лет с длительностью заболевания от одного года до 26 лет. В 1-ю группу вошли психически больные, совершившие противоправные действия (убийства, нанесение телесных повреждений) на почве ревности (67 чел.). 2-ю группу составили больные с бредом ревности, не совершившие агрессивных действий (72 чел.), 3-ю – психически здоровые, совершившие агрессивные социально опасные действия на почве ревности, но не обнаруживавшие признаков паранойи и признанные вменяемыми (43 чел.). 1-я группа больных была обследована в стационаре Казанской психиатрической больницы специализированного типа с интенсивным наблюдением МЗ РФ на этапе их поступления на принудительное лечение, 2-я – в Республиканской клинической психической боль-

Таблица 1. Установки обследованных к возможности совершения убийства, воровства и др.

| Вопросы | 1-я гр. (n=67) | | 2-я гр. (n=72) | | 3-я гр. (n=43) | |
|--|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| В каких случаях Вы допускаете возможность воровства личного и государственного имущества? | | | | | | |
| 1. Для обогащения | 22 | 32,8 | 17 | 23,6 | 12 | 27,9 |
| 2. Для помощи больному родственнику | 47 | 70,1* | 49 | 68,1* | 21 | 48,8 |
| 3. При наличии нужды и голода | 45 | 67,2** | 30 | 41,7 | 29 | 67,4** |
| 4. Для развлечения | 3 | 4,5 | 8 | 11,1 | 5 | 11,6 |
| 5. Ни в каких случаях | 15 | 22,4 | 21 | 29,2 | 11 | 25,6 |
| В каких случаях Вы допускаете убийство человека? | | | | | | |
| 1. Из-за кровной обиды и мести | 23 | 34,3** | 3 | 4,5 | 15 | 34,9** |
| 2. На почве супружеской измены | 54 | 80,6** | 12 | 16,7 | 31 | 72,1** |
| 3. В целях самозащиты | 32 | 47,8** | 29 | 40,3** | 36 | 83,7 |
| 4. По решению суда за тяжкие преступления | 9 | 13,4 | 30 | 41,7** | 17 | 39,5** |
| 5. Иной ответ | 0 | 0 | 2 | 2,8 | 0 | 0 |
| 6. Ни при каких случаях | 3 | 4,5** | 39 | 54,5 | 7 | 16,3** |
| В каких случаях Вы простили бы супружескую неверность, если она совершается: | | | | | | |
| 1. Для развлечения | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2. При изнасиловании | 6 | 8,9 | 12 | 16,7 | 32 | 74,4** |
| 3. При длительном отсутствии супруга | 5 | 7,5 | 2 | 2,8 | 6 | 13,9* |
| 4. Для зарабатывания денег проституцией | 0 | 0** | 1 | 1,4** | 10 | 23,3 |
| 5. Ни при каких случаях | 61 | 91,0** | 59 | 81,9** | 7 | 16,3 |

нице (общего типа) МЗ Республики Татарстан. Обследование 3-й группы осуществлялось в период прохождения ими судебно-психиатрической экспертизы.

Бред ревности у больных наблюдался в следующих сочетаниях: изолированный бред ревности (алкогольный бред ревности и паранойяльный бред ревности при шизофрении), бред ревности на фоне деменции (при органических или эпилептических психозах), бред ревности в сочетании с другими персекуторными видами бреда при шизофрении (с бредом преследования, воздействия, отравления), бред ревности в сочетании с галлюцинациями. У всех пациентов в период обследования имели место клинические проявления бреда ревности даже несмотря на проводившуюся антипсихотическую терапию. Обследованные группы были идентичны по клинико-психопатологическим и социально-демографическим характеристикам.

В пакет экспериментально-психологических методик были включены: 1) социологический опросник М.С. Мацковского, Л.М. Овруцкого, определяющий отношение к основным общечеловеческим заповедям: «не укради», «не убивай» («не убий»), «не прелюбодействуй»; 2) Висбаденский опросник к методу позитивной и семейной психотерапии (WIPPF); 3) методика «ценностные ориентации» М. Рокича. Обследованным также предлагалось ответить на вопросы специально созданной для этой цели анкеты. Статистическая обработка данных производилась с применением критерия углового преобразования Фишера.

Как показали результаты исследования, между группами были выявлены достоверные различия в отношении к темам, по которым оценивали их криминальные установки (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, отношение обследованных к до-

пустимости воровства личного и государственного имущества между группами различалось незначительно. Наибольшее число лиц дали положительные ответы на возможность воровства для помощи больному родственнику (70,1%, 68,1%, 48,8%) и при наличии нужды и голода (67,2%, 41,7%, 67,4%). Психически больные пациенты достоверно чаще ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми утверждали, что воровство оправдано в исключительных случаях, связанных с серьезными житейскими проблемами.

Явные различия между группами обнаружились при выявлении их отношения к убийству. Чаще наблюдались различия между группами, совершивших преступления (как здоровых, так и психически больных) и группой психически больных, их не совершивших. Так, среди преступников лишь 3 (4,5%) человека из 1-й группы и 7 (16,3%) из 3-й категорически отрицали допустимость убийства. Среди обследованных из группы, не совершивших преступлений, таких оказалось больше половины (54,5%). Часть из них допускала убийство в принципе, оговаривая это строго определенными условиями.

По данному вопросу обнаруживались достоверные различия между группой психически больных и здоровых преступников ($p<0,05$). Однако при анализе отношения лиц к допустимости убийства в случае супружеской измены была отмечена иная тенденция. Подавляющее большинство (80,6%) представителей группы психически больных с бредом ревности, совершивших преступление, оправдывали подобные действия при том, что они считали неприемлемым иные мотивы убийства. Их позиция практически не отличалась от таковой у душевно здоровых преступников, но была достоверно ($p<0,01$) иной, чем у представителей 2-й группы. Сходные

достоверные различия имели место и по отношению обследованных к убийству из-за кровной обиды или мести.

Ответы обследованных на вопрос о допустимости супружеской измены показывают, что большинство больных с бредом ревности (1 и 2-я группы – 91,0% и 81,9% соответственно) не считали возможным простить супружескую измену ни при каких условиях. В отличие от психически больных, почти пятая часть здоровых (16,3%) такую возможность допускала (достоверность различий $p<0,001$), как и прощение за супружескую измену в случае занятия женщиной проституцией ($p<0,01$). Между группами психически больных и здоровых обнаружилось также достоверные различия ($p<0,01$) по вопросу возможности простить измену при изнасиловании. Психически больные реже здоровых были согласны на прощение в подобных случаях. Видимо, данное отношение базировалось на бреде ревности, в рамках которого пациенты были убеждены в добровольности мнимых сексуальных действий супругов. Лишь отдельные больные допускали прощение супружеской неверности в случае изнасилования или при длительном отсутствии супруга. Таким образом, группа психически здоровых, совершивших преступление на почве ревности, практически по всем параметрам отношения к изменам существенно отличалась от группы психически больных с бредом ревности (вне зависимости от совершенного или не совершенного ими правонарушения).

В связи с тем, что целью настоящего исследования было выявление нравственных основ совершения или несовершения преступлений на почве ревности, изучалось также отношение обследованных к некоторым библейским заповедям. Результаты

Таблица 1. Установки обследованных к возможности совершения убийства, воровства и др.

| Вопросы | 1-я гр. | | 2-я гр. | | 3-я гр. | |
|---|---------|--------|---------|--------|---------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Считаете ли Вы, что заповедь, запрещающая супружескую измену («не прелюбодействуй»), относится как к мужчине, так и к женщине? | | | | | | |
| 1. Для женщины важнее выполнять эту заповедь, чем мужчине | 25 | 37,3* | 19 | 26,4 | 8 | 18,6 |
| 2. Для мужчины важнее выполнять эту заповедь, чем женщине | 7 | 10,4* | 5 | 6,9 | 0 | 0 |
| 3. Эта заповедь одинаково важна для мужчины и для женщины | 23 | 34,3** | 37 | 51,4* | 31 | 72,1 |
| 4. Затрудняюсь ответить | 12 | 18,0 | 11 | 15,3 | 4 | 9,3 |
| Можете ли Вы сказать о себе, что соблюдаете эту заповедь? | | | | | | |
| 1. Никогда не нарушал | 28 | 41,8 | 45 | 62,5* | 27 | 62,8* |
| 2. Иногда приходилось нарушать | 32 | 47,8 | 25 | 34,7 | 14 | 32,6 |
| 3. Нарушал довольно часто | 2 | 3,0 | 0 | 0 | 1 | 2,3 |
| 4. Затрудняюсь ответить | 5 | 7,4 | 2 | 2,8 | 1 | 2,3 |
| Насколько важна эта заповедь для современного человека? | | | | | | |
| 1. Очень важна | 49 | 73,1** | 58 | 80,6** | 13 | 30,2 |
| 2. Очень важна, но для современного человека не-обязательна | 11 | 16,5** | 5 | 6,9** | 26 | 60,4 |
| 3. Она лишена смысла для современного человека | 0 | 0 | 1 | 1,4 | 2 | 4,8 |
| 4. Она не подходит для современного человека | 2 | 3,0 | 5 | 6,9 | 1 | 2,3 |
| 5. Затрудняюсь ответить | 5 | 7,4 | 3 | 4,2 | 1 | 2,3 |
| Что изменилось бы в мире, если бы все люди со-блюдали эту заповедь? | | | | | | |
| 1. Мир изменился бы к лучшему | 50 | 74,6 | 57 | 79,2 | 35 | 81,4 |
| 2. Ничего бы не изменилось | 2 | 3,0 | 6 | 8,3 | 3 | 6,9 |
| 3. Мир изменился бы к худшему | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4. Затрудняюсь ответить | 15 | 22,4 | 9 | 12,5 | 5 | 11,7 |

исследования представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, между представителями изученных групп по некоторым параметрам обнаруживались значимые различия. Между совершившими правонарушения на почве ревности психически больными и здоровыми имелись достоверные различия ($p < 0,05$) в вопросе о том, к кому – мужчине или женщине – в большей степени относится заповедь «не прелюбодействуй». Психически больные достоверно чаще исходили из позиции о необходимости соблюдать данную заповедь вне зависимости от половой принадлежности. При этом среди всей выборки мужчин было в 3 раза больше сторонников того, что

для женщины это важнее. Большая часть обследованных мужчин из 2 и 3-й групп (62,5% и 62,8% соответственно) указали, что «никогда не нарушали» эту заповедь. По данному параметру достоверно ($p < 0,05$) отличались представители 1-й группы. Таким образом, среди больных с бредом ревности, совершивших правонарушения, был зафиксирован парадокс – с одной стороны, они чаще представителей других групп указывали на нарушение ими супружеской верности, но при этом более требовательно относились к верности супруг. Кроме того, они достоверно чаще считали, что заповедь «не прелюбодействуй» очень важна для современного человека, но реже здоровых

приписывали ей обязательный характер. Можно предположить, что выявленная в данной группе парадоксальность отношения к различным аспектам супружеской неверности была обусловлена патологическими изменениями психической деятельности обследованных.

Для изучения личностных особенностей нами использовался Висбаденский опросник (WIPPF). В связи со спецификой психического состояния некоторых больных 1 и 2-й групп и отказом от исследования ряда лиц из 3-й группы были проанализированы результаты тестирования 51 больного 1-й группы, 63 из 2-й и 38 из 3-й. Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) обнаружались по пара-

метрам «доверие» и «терпение». Высокий уровень по шкале «доверие» (11,7 из 12 баллов) в группе психически здоровых, совершивших преступление на почве ревности, свидетельствовал о значительной развитости у испытуемых таких качеств, как доверчивость, наивность. Это могло указывать на то, что у лиц 3-й группы сложился достаточно укоренившийся положительный образ супруги и семейных отношений. Данный образ никак не мог быть разрешен в силу ригидности характера испытуемых и закоренелости их установок. В ряде случаев не брались во внимание и не связывались с супружеской изменой такие факты, как позднее возвращение жены (сожительницы) домой в нетрезвом состоянии, исчезновение на несколько дней из дома, прогулки с незнакомыми мужчинами, свидетельства соседей, родственников и пр. И лишь полная очевидность факта измены приводила, по видимому, к разрушению этого образа и, следовательно, к внутриличностному конфликту и агрессивным действиям. В двух других обследованных группах параметр «доверие» по данной методике оказался на уровне средних показателей (в 1-й группе – 7,8 балла, во 2-й – 8,3).

Иная картина была обнаружена при исследовании параметра «терпение». Наивысшие баллы по данной шкале (11,5 балла) были выявлены в группе больных с бредом ревности, не совершивших преступление. Этот личностный параметр – «терпение» – оказался важен в плане исследуемой нами проблемы. Как было установлено в ходе клинической беседы, многие из указанной группы отличались терпением в отношении к «явно аморальному» поведению супруги и не допускали физической расправы и насилия над ней. Убежденность больных в

«измене» жены (сожительницы) приводила лишь к скандалам, угрозам развода, предложениям «уйти к своему любовнику», обещаниям «отсудить» себе детей. Меньшее число баллов по шкале «терпение» в 1 и 3-й группах (9,2 и 9,4 балла соответственно), т.е. у лиц, совершивших преступление на почве ревности, указывает на то, что они были более нетерпимы и в большей степени склонны оказывать давление на окружающих для ускорения решения каких-либо проблем. По остальным шести параметрам теста WIPPF («честность», «обязательность», «справедливость», «верность», «нежность», «любовь»), хотя и обнаруживались некоторые межгрупповые различия, но они не достигали уровня статистической значимости.

По методике М. Рокича оказалось, что в группе психически больных с бредом ревности, совершивших преступление, почти половина (48%) лиц отвела первое место такой ценностной ориентации, как «счастливая семейная жизнь», в то время как у психически здоровых лиц, также совершивших преступления на почве ревности, данный параметр стоял на первом месте лишь у 2,3%. На наш взгляд, это достаточно четко свидетельствует о том, что психически здоровые лица, совершившие преступления на почве ревности, после перенесенной психотравмы, вызванной реальной изменой жены (сожительницы) и совершением криминала, перестали верить в существование счастливой семейной жизни. Смена ценностных ориентаций была особенно заметной при изучении такого параметра, как «потребность в свободе». В 3-й группе этот параметр занял первое и второе места в 98,8% наблюдений, тогда как в 1-й группе на первые два места поставили «свободу» лишь 23,5%. Для

больных 2-й группы наибольшее значение имел параметр «здоровье» (94,4% отвели этой ценностной ориентации первое-второе места). 85% больных 1-й группы также считали этот параметр наиболее актуальным, в то время как в 3-й группе сохранению здоровья первое-второе места уделены лишь 3 (6,9%) человека.

Статистически достоверными оказались различия между 1 и 3-й группами по параметру «материально обеспеченная жизнь». 64,4% лиц 3-й группы определили ему первое-второе места, в то время как в 1-й группе он доминировал лишь у 10,5%. Ценностями, отличавшимися наименьшей значимостью для испытуемых всех групп, явились «красота природы и искусства», «творчество», «общественное признание» и «уверенность в себе».

Таким образом, результаты обследования показали, что нравственные установки психически больных играют существенную (возможно, определяющую) роль в реализации агрессивного поведения. Лица, не совершившие преступления на почве ревности, достоверно отличались от тех, кто их содеял. При одинаковом отношении к тому, что «нельзя прощать супружескую неверность», пациенты различались отношением к допустимости убить человека как «из-за измены», так и вне зависимости от иной мотивации противоправного поступка. Кроме того, лицам, не совершившим преступлений, были присущи терпимость и терпеливость. Дальнейшее изучение нравственных установок психически больных может быть положено в основу профилактики их общественно опасных действий.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в журнале «Неврологический вестник», 2013, Т. XLV, вып. 2 - с. 18-23

Синдром «эмоционального выгорания»: происхождение, теории, профилактика, перспективы изучения

Козин В.А., Агибалова Т.В.

Национальный научный центр наркологии Минздрава России, г. Москва

Возникновение и развитие представлений о синдроме «эмоционального выгорания»

Взаимовлияние профессии и личности признается большинством зарубежных и отечественных исследователей. Взаимодействие между личностью и профессией может осуществляться в двух основных направлениях – при активном воздействии самого человека на профессию (изменение способов выполнения деятельности, модернизация орудий труда и т.д.) и влиянии самой профессии на личность. Это взаимовлияние может носить как позитивный, так и негативный характер. Комплекс негативных последствий воздействия профессии на личность в отечественной психологии получил название «профессиональная деформация». Одним из негативных её проявлений является синдром «эмоционального выгорания» (СЭВ).

Проблема устойчивости человека к стрессу в профессиональной деятельности с давних пор привлекала внимание писателей, психологов различных направлений, врачей. Одно из первых указаний в литературе на возможный процесс выгорания имеется в книге Мишеля Монтеня «Опыты» (1580): «Так как ум наш укрепляется общением с умами сильными и ясными, нельзя и представить себе, как много он теряет, как опошляется в каждодневном соприкосновении и общении с ума-

ми низменными и ущербными. Это самая гибельная зараза» [13]. Задолго до введения американским психологом Х. Фреденбергом в 1974 году в оборот термина СЭВ, А.П. Чехов еще в конце XIX века описал СЭВ у врачей в своих рассказах. В «Палате №6» [21] он точно отобразил картину расстройств, первые проявления и последующее нарастание симптомов «эмоционального выгорания», постепенную утрату эмоциональной и физической энергии, проявляющуюся в симптомах эмоционального и физического истощения, личную отстраненность и снижение удовлетворения в исполнении работы. «В первое время Андрей Ефимыч работал очень усердно. Он принимал ежедневно с утра до обеда. Но с течением времени дело заметно прискучило ему своим однообразием и очевидною бесполезностью». Далее автор отмечал, как возникает изменение собственного «Я» по отношению к пациентам и к себе, чувство перенапряжения и истощения эмоциональных и физических ресурсов. В другом рассказе «Ионыч» [20] А.П. Чехов описал симптомы «эмоционального выгорания» у земского врача Дмитрия Ионыча Старцева: как меняется характер, отношение врача к больным, нарушается эмоциональное равновесие, которое выражается в излишней раздражительности, гневливости. «Характер у него тоже изменился: стал тяжёлым, раздражительным. Принимая больных, он обыкновенно сердится,

нетерпеливо стучит палкой о пол и кричит... Он одинок. Живётся ему скучно, ничто его не интересует».

В начале XX века киевский психиатр И.А. Сикорский [17], проанализировав статистические данные, обратил внимание на то, что частота суицидов среди врачей в 21 раз выше, чем среди населения, причем первое место занимали психиатры. Особенно драматично выглядела корреляция с возрастом. Среди молодых докторов самоубийством заканчивал жизнь каждый десятый из них.

Вопрос о «профессиональном риске» в свое время был поднят Ю. Каннабихом [8], который предположил возможность «индуцированного помешательства» у сотрудников психиатрических больниц.

В 30-е годы С.Г. Геллерштейн [4] писал: «Надо постоянно помнить, что сущность профессиональной работы заключается не только в выполнении работником ряда активных и реактивных действий, но и в приспособлении организма к тем специфическим особенностям профессии, на фоне которых эти действия совершаются. При этом часто наблюдается деформация не только тела, но и психики работника».

Определение и современные теории синдрома «эмоционального выгорания»

Первые научные работы по этой проблеме появились в 70-е годы в

США. Американский психолог и психиатр Х. Френденбергер [32], работавший в альтернативной службе медицинской помощи, в 1974 году описал феномен, который наблюдал у себя и своих коллег (истощение, потеря мотиваций и ответственности) и назвал его запоминающейся метафорой – burnout (выгорание). Он предложил термин «выгорание» (burnout syndrome) для описания деморализации, разочарования и крайней усталости, которые он наблюдал у работников психиатрических учреждений, рекомендовал новую модель для рассмотрения дистресса и функциональных нарушений, связанных с работой у специалистов социномических профессий.

Н. Freudenberger и G. Richelson [33] описывали выгорание как истощение, возникающее на пути к достижению нереальных целей, возлагаемых на профессионала обществом. Согласно С. Cherniss [34], процесс перегорания начинается с интенсивного и продолжительного уровня рабочего напряжения и завершается психологическим отдалением, появлением апатии, цинизма и ригидности по отношению к работе.

J. Edelwich и A. Brodsky [24] характеризовали выгорание как нарастающую утрату идеализма, энергии и цели, переживаемое специалистами социномических профессий (направленных на оказание помощи людям), как результат их профессиональной деятельности. W. Paine [25] различал выгорание как стрессовый синдром (идентифицируемый кластер чувств и поведенческих реакций, наиболее часто обнаруживаемых в стрессовых и фрустрирующих рабочих ситуациях) и выгорание как психическое расстройство (часто серьезные, клинически значимые паттерны личностного дистресса и ограниченной жизнедеятельности, являющиеся конечным результатом процесса перегорания) и считает, что выгорание не является типичным психическим расстройством, но наличие в течение определенного времени описанных выше симптомов может в конечном итоге привести к психическому расстройству.

P. Brill [26] предлагает определение синдрома перегорания как исключительно опосредованное, связанное с работой, дисфорическое и дисфункциональное состояние у человека, не имевшего прежде каких-либо психопатологических проблем, адекватно исполнявшего свои обязанности на протяжении длительного времени в определенной рабочей ситуации и неспособного восстановить предыдущего уровня без посторонней помощи либо соответствующих изменений рабочей ситуации.

Наибольшее признание получило определение синдрома вы-



горания, данное социальным психологом С. Maslach [27], согласно которому под синдромом выгорания понимается состояние физического, эмоционального и умственного истощения, проявляющееся в профессиях социальной сферы. Данное определение явилось результатом факторного анализа, где в качестве основных составляющих синдрома перегорания были выделены эмоциональная истощенность, деперсонализация и редукция профессиональных достижений. Под

эмоциональным истощением понимается чувство эмоциональной опустошенности и усталости, вызванное собственно работой. Деперсонализация, в понимании автора, предполагает циничное отношение к труду и объектам своего труда, что, в частности, проявляется в бесчувственном, негуманном отношении к пациентам. Наконец, редукция профессиональных достижений предполагает возникновение у работников чувства некомпетентности в своей профессиональной сфере, осознание безуспешности лечения. Таким образом, С. Maslach [27] видел источник перегорания в эмоционально-напряженных отношениях между специалистом и пациентом, определяя эмоциональное истощение в качестве ведущего признака в предлагаемой ею модели синдрома перегорания.

В отечественной литературе данный феномен получил наибольшее распространение под термином «синдром выгорания». Согласно В.В. Бойко [3], это механизм психологической защиты в форме полного или частичного исключения эмоций в ответ на избранные психотравмирующие воздействия. В то же время автор подчеркивает и дисфункциональные последствия, когда «выгорание» отрицательно сказывается на исполнении профессиональной деятельности и отношениях с партнерами.

Большинство зарубежных и отечественных исследователей сходятся во мнении, что СЭВ представляет собой процесс постепенной утраты эмоциональной, когнитивной и физической энергии, проявляющейся в симптомах эмоционального, психического, физического истощения, личностной отстраненности, снижения удовлетворения исполнением работы, и рассматривается как результат хронического неразрешенного стресса на рабочем месте.

СЭВ признан проблемой, требующей медицинского вмешательства, внесен в Лексиконы психиатрии ВОЗ [10]. Согласно определению ВОЗ, данному в Лексиконе, «Синдром перегорания – это физическое, эмоциональное или мотивационное

истощение, характеризующееся нарушением продуктивности в работе и усталостью, бессонницей, повышенной подверженностью соматическим заболеваниям, а также употреблением алкоголя или других психоактивных средств с целью получить временное облегчение, что имеет тенденцию к развитию физической зависимости и (во многих случаях) суицидального поведения. Этот синдром обычно расценивается как стресс-реакция в ответ на безжалостные производственные и эмоциональные требования, происходящие от излишней преданности человека своей работе и сопутствующим этому пренебрежением семейной жизнью и отдыхом.

В МКБ-10 синдром эмоционального выгорания отнесен к рубрике Z73 – «Стресс, связанный с трудностями поддержания нормального образа жизни». По нашему мнению, СЭВ следует дифференцировать с явлением профессиональной деформации – приспособительной реакции личности на «травмирующую» профессиональную деятельность, особым механизмом психологической защиты, поддерживающим личностный гомеостаз. СЭВ – это выработанный личностью механизм психологической защиты в форме полного или частичного исключения эмоций в ответ на избранные психотравмирующие воздействия, характеризующийся нарушением механизмов адаптации. Профессиональная деформация поддерживает хотя и «болезненный», но личностный гомеостаз, в отличие от «эмоционального выгорания», при котором происходит срыв адаптации.

Существующие теоретические попытки объяснения происхождения синдрома перегорания можно свести к двум основным подходам. Согласно одному, переменные «перегорания» заложены в самой личности, ее ценностях, идеалах, особенностях реагирования на стрессовые факторы, тогда как, согласно другому, – основной акцент делается на особенностях организации производственной деятельности с такими ее составляющими, как адекватное руководство, социальная поддерж-

ка, система поощрений и т.д.

В настоящее время существует множество моделей СЭВ, описывающих данный феномен. Наибольшее признание получила трехфакторная модель С. Maslach, в которой синдром психического выгорания представляет собой трехмерный конструкт, включающий в себя эмоциональное истощение, деперсонализацию и редукцию личных достижений.

Первая составляющая (эмоциональное истощение) рассматривается как основная при эмоциональном выгорании и проявляется в сниженном эмоциональном фоне, равнодушии или эмоциональном перенасыщении, вторая (деперсонализация) – в деформации отношений с другими людьми. В одних случаях это может быть повышение зависимости от окружающих, в других – усиление негативизма, циничность установок и чувств по отношению к пациентам, клиентам и т.п. Третья составляющая (редукция личностных достижений) может проявляться либо в тенденции негативно оценивать себя, занижать свои профессиональные достижения и успехи, негативизме по отношению к служебным достоинствам и возможностям либо в преуменьшении собственного достоинства, ограничении своих возможностей, обязанностей по отношению к другим, изменение отношения либо к пациентам, либо к себе.

Факторы, способствующие развитию синдрома «эмоционального выгорания»

Б. Перлман и Е. Хартман в [28] выделили три группы факторов, оказывающих определенное влияние на развитие синдрома выгорания в профессиях типа «человек-человек»: личностные, ролевые и организационные. Личностные факторы – экстраверсия/интроверсия, реактивность, пол, возраст, авторитаризм, самоуважение, трудоголизм, поведенческая реакция на стресс по типу «А» (предпочитаемые человеком стратегии преодоления кризисных ситуаций), уровень эмпатии, мотивация, степень удовлетворенности профессией и профессиональным ростом, стаж и др. По данным Кондо К. [29], «выгоранию» больше подвержены те, кто работает с особым интересом и высокой мотивацией. Люди, в течение долгого времени помогающие другим, начинают чувствовать разочарование, если не удастся достичь того эффекта, которого они ожидали. Такая работа сопровождается чрезмерной потерей психической энергии, приводит к психосоматической усталости (изнурению) и эмоциональному истощению (исчерпыванию) и как результат – к беспокойству, раздражению, гневу, пониженной самооценке на фоне нарушения сердечно-сосудистой деятельности, дисфункции дыхания, желудочно-кишечных расстройств, головных болей и нарушения сна, что может сказываться на семейных и производственных отношениях.

А.В. Арутюнов [1] в своей работе отмечал, что «сгорают», как правило, не изначально равнодушные и безучастные к своей работе, и не те, кто в профессиональной деятельности реализует модус социальных достижений или обладания, а наоборот, профессионалы, для которых деятельность изначально значима, сознательно выбрана, предполагает известное эмоциональное отношение, ориентацию на других людей, т.е. реализующие модус служения. Сочувствующий, увлекающийся врач-идеалист, ориентированный на других, при недостаточной связи с реальностью, неумении оценивать критически неблагоприятные факторы, низкой устойчивости к стрессорам медицинских профессий (таким, как боль, страдания, болезнь и смерть) может стать носителем быстро прогрессирующего «синдрома эмоционального выгорания».

Л.Г. Березовская, В.Ю. Слабинский, С.А. Подсадный [2] считали, что ключевую роль в развитии СЭВ играют личностная тревожность и другие, ассоциированные с ней личностные характеристики. *Ролевые факторы* – ролевые конфликты, ролевая неопределенность. В. Perlman, Е.А. Hartman [28], Pines A. [30] установили связь «эмоционального

Л.Г. Березовская, В.Ю. Слабинский, С.А. Подсадный [2] считали, что ключевую роль в развитии СЭВ играют личностная тревожность и другие, ассоциированные с ней личностные характеристики. *Ролевые факторы* – ролевые конфликты, ролевая неопределенность. В. Perlman, Е.А. Hartman [28], Pines A. [30] установили связь «эмоционального

выгорания» с чувством значимости себя на рабочем месте, с профессиональным продвижением, автономией и уровнем контроля со стороны руководителя. Установлена связь между ролевой конфликтностью, ролевой неопределенностью и эмоциональным выгоранием. Работа в ситуации распределенной ответственности ограничивает развитие синдрома «эмоционального сгорания», а при нечеткой или неравномерно распределенной ответственности за свои профессиональные действия этот фактор резко возрастает даже при существенно низкой рабочей нагрузке. Способствуют развитию эмоционального выгорания те профессиональные ситуации, при которых совместные усилия не согласованы, нет интеграции действий, имеется конкуренция, в то время как успешный результат зависит от слаженных действий. *Организационные факторы* – время, затрачиваемое на работу; неопределенное (или трудно измеримое) содержание труда; работа, требующая исключительной продуктивности и постоянного повышения профессионализма; работа, требующая соответствующей подготовки (тренировки); неопределенность или недостаток ответственности; характер руководства, не соответствующий содержанию работы. Многими авторами подчеркивается доминирующая роль организационных факторов в возникновении СЭВ. Практически все исследователи сходятся во мнении, что повышенные нагрузки, сверхурочная работа, суточные дежурства стимулируют развитие синдрома перегорания. Субъективная неудовлетворенность заработной платой как предиктор выгорания характеризует важный аспект материального вознаграждения за работу, который наряду с моральным вознаграждением, по мнению С. Maslach и др. [31], является одним из ключевых аспектов, влияющих на развитие СЭВ. Р. Thornton обнаружил более высокие показатели выгорания среди психиатров, работающих в стационарах, а не в амбулаториях. Возможно, это связано со спецификой

пациентов, тяжестью их состояния, необходимостью постоянного наблюдения за больными с аффективными и бредовыми расстройствами, ответственностью за суицидальных пациентов. Т.Г. Фёдорова, А.С. Нехорошев, Г.Н. Котова [19] считают, что условия труда медицинского работника обладают некоторой спецификой, которая может быть значимой для формирования СЭВ: высокая производственная нагрузка, превышение нормативного числа пациентов, круглосуточный режим работы с обязательными дежурствами, большой объём канцелярско-оформительской работы, низкая техническая оснащённость рабочего места и постоянный дефицит лекарственных средств требуют высокой функциональной активности организма и могут быть квалифицированы как ведущие патогенные профессиональные факторы.

Н.В. Полунина, Е.И. Нестеренко, В.В. Мадьянова [15], проанализировав происшедшие в последнее время радикальные перемены в обществе, выделили среди них те, которые оказывают дополнительную психологическую нагрузку на медицинский персонал, так как требуют более качественной работы в значительно более короткие сроки при экономически ограниченном обеспечении учреждений здравоохранения. Большинство медицинских работников, работающих в инновационных условиях, имеют ненормированный рабочий день, сверхурочную работу, связанную с совмещением должностей или дополнительной профессиональной нагрузкой (повышение квалификации, освоение новых методов диагностики и лечения). Интенсификация профессиональной деятельности отражается на состоянии здоровья врача – способствует увеличению общей заболеваемости и провоцирует развитие СЭВ. Низкая оплата труда врачей в условиях развития рыночной экономики заставляет работать, часто пренебрегая временем, предусмотренным на отдых для восстановления физического и эмоционального баланса организма, большая ответственность за конечный результат своей дея-

тельности – жизнь пациента приводят к перенапряжению всех органов и систем, возникновению заболеваний. Медицинский работник находится в тисках медико-экономических стандартов, тех требований к объёму медицинской помощи и диагностических вмешательств, которые он должен выполнить по отношению к пациенту. Однако финансирование здравоохранения не соответствует этому объёму. Если к этому добавить напряженность труда, перегрузки, связанные с дежурствами, то все это и формирует состояние хронического стресса.

Синдром «эмоционального выгорания» у врачей различных специальностей

Среди врачей, как и среди других медицинских работников, наблюдается достаточно высокий уровень заболеваемости психическими расстройствами (в частности, тревожные и депрессивные расстройства, суицидальное поведение, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами), а также явления профессионального истощения (выгорания).

Е.А. Жукович [6] отмечает наличие СЭВ в сформированной фазе напряжения у 25,01% студентов 4-го курса и в сформированной фазе истощения у 22,58% студентов 5-го курса медико-профилактического факультета медуниверситета. Ю.В. Сугако и Т.П. Крупская [18] при обследовании студентов 5-го курса медуниверситета лишь у 28% из них не смогли выявить сложившихся симптомов и сформировавшихся фаз СЭВ.

О.Н. Замбрицкий и М.В. Катковская [7] обследовали 104 студента 3-го курса и 80 студентов 5-6-го курсов медуниверситета и установили СЭВ соответственно у 14,4% и 37,5%. Сотрудники кафедры Московского государственного медикостоматологического университета В.Л. Малыгин, А.Б. Искандирова, Е.Е. Пахтусова, Д.В. Шевченко обследовали врачей различных специальностей с использованием опросника В.В. Бойко. СЭВ был выявлен

в 46,6% случаев среди 30 хирургов, в 75,3% – среди 30 неврологов, в 40% – среди 30 терапевтов, в 50% – среди 92 стоматологов, в 43,3% – среди 30 психиатров, в 56,6% – среди 30 наркологов. Л.И. Ларенцова и Л.М. Барденштейн [9] сообщают, что более чем у половины из обследованных ими 150 стоматологов имеется СЭВ по одному или нескольким показателям. Л.И. Ларенцова и соавт. при обследовании 120 врачей (по 30 невропатологов, хирургов, терапевтов, стоматологов) установили «высокий уровень выраженности отдельных компонентов «эмоционального выгорания». Обследование 770 врачей различных специальностей на уровне региона, проведенное Д.П. Дербеневым, К.А. Эхте, О.В. Крячковой [5] на базе Тверской государственной медицинской академии по методике В.В. Бойко, показало, что сформировавшийся СЭВ имел место у 6,55% врачей, начало его формирования – у 23,0%. Таким образом, у 29,5% врачей были отмечены признаки профессиональной дезадаптации. У 70,5% респондентов синдром не зафиксирован. Среди отдельных симптомов СЭВ чаще всего определялись редукция профессиональных обязанностей (у 51,2%), что не может не сказываться на эффективности и качестве работы врача. Несколько реже отмечались эмоциональная отстраненность (37,9%), «загнанность в клетку» (28,2%) и неудовлетворенность собой (25,7%). Исследование выявило, что у врачей с высокой квалификационной категорией, СЭВ проявляется значительно чаще, чем у остальных. Сформировавшийся синдром был обнаружен у 8,8% врачей с квалификационной категорией и лишь у 3,2% без категории. Начало формирования СЭВ констатировано у 24,1% респондентов с категорией и у 21,3% без нее. Результаты исследования свидетельствуют о значительной распространенности СЭВ (сформировавшегося или в стадии формирования) среди врачей различных специальностей.

При исследовании финских врачей различных специальностей (2671 чел.), проведенном М. Olkinuога, было установлено, что психиа-

тры относятся к группе с «высоким уровнем перегорания» как лица, работа которых связана с хроническими, труднокурабельными больными.

Н.В. Якушкин и соавт. [23] при обследовании 82 чел. (сотрудники МЧС, психологи, терапевты, невропатологи, 10 наркологов и 14 психиатров) именно у наркологов и психиатров выявили наиболее высокие показатели СЭВ. М.М. Скутаревская в своей кандидатской диссертации сообщает о результатах обследования 271 чел. (врачи-психиатры, психиатры-наркологи, психотерапевты и медицинские психологи). Было выявлено, что важными предпосылками развития СЭВ у работников сферы психического здоровья являются как



личностные, так и ситуационные характеристики. Ключевую роль в развитии СЭВ играют личностная тревожность и другие, ассоциированные с нею личностные характеристики (эмоциональная неустойчивость, склонность к чувству вины, фрустрированность, подозрительность, робость, застенчивость, импульсивность). Изолированный фактор тревожности объясняет около 28% вариаций показателей СЭВ. Признаки СЭВ различной выраженности выявлены у 78,7% респондентов.

Синдром «эмоционального выгорания» у врачей психиатров-наркологов

По данным П.И. Сидорова [16], почти 80% врачей-психиатров и психиатров-наркологов имеют признаки СЭВ различной выраженности.

В.В. Лукьянов и соавт. [11] при обследовании 200 психиатров-наркологов России и Беларуси сообщили лишь названия различных использованных методик, не приводя окончательных результатов. У 117 врачей-наркологов в 29% случаев установлено наличие сложившихся симптомов фазы «истощения».

Вместе с тем в статье «Синдром эмоционального выгорания у врачей наркологов: фантом или клиническая реальность?» Ф.Б. Плоткин [14] подвергает критическому анализу результаты исследования СЭВ и показывает несостоятельность многих научных работ, посвященных этой теме, с точки зрения доказательной медицины.

«Анализируя указанные работы, отметим, что ни в одной из них (!) не оценивался преморбидный статус респондентов. Не учитывалась акцентуация с возрастом психопатологических черт личности. Ни в одной работе (!) не проведена дифференциальная диагностика не только с профессиональными деформациями и синдромом хронической усталости, но и с посттравматическими, дисциркуляторными и (что уж тут скрывать) токсическими энцефалопатиями, при которых может отмечаться аналогичная симптоматика. По нашему убеждению, все наблюдаемые у врачей-наркологов изменения, которые авторы объявляют проявлениями СЭВ, вполне можно (и нужно) объяснять другими причинами» (цит. по Плоткин Ф.Б.) [14].

Профилактика синдрома «эмоционального выгорания»

Исследования СЭВ у врачей различных специальностей позволяют сделать вывод о высоком риске его возникновения у медицинских работников и необходимости специально организованной профилактической и реабилитационной работы с врачами с целью снижения риска возникновения «эмоционального выгорания», сохранения и восстановления психического здоровья и профессиональной и личностной эффективности врача.

В профилактике СЭВ можно выделить два важных направления:

Профилактика психотравмирующих факторов, постоянно сопровождающих человека в его жизни и труде (изменение обстановки, условий жизни и труда, выполнение нестандартных социальных ролей, включенность в экстремальные ситуации, истощение психического ресурса и т.п.), или, иными словами, организационное направление психологической профилактики.

Психологическая профилактика возможных отклонений в группе риска, которые прогнозируются в ходе психодиагностики, т.е. личностное направление.

Изменить организационные условия иногда не представляется возможным в силу объективных причин, поэтому чаще всего меры по профилактике СЭВ медицинских работников направлены на пополнение и увеличение личностных ресурсов.

Г.А. Макарова [12] утверждает, что профилактические и лечебные меры при СЭВ во многом схожи: то, что защищает от развития данного синдрома, может быть использовано и при его лечении. Профилактические, лечебные и реабилитационные мероприятия должны направляться на купирование действия стрессора: снятие рабочего напряжения, повышение профессиональной мотивации, выравнивание баланса между затраченными усилиями и получаемым вознаграждением. При появлении и развитии признаков СЭВ у пациента необходимо обратить внимание на улучшение условий его

труда (организационный уровень), характер складывающихся взаимоотношений в коллективе (межличностный уровень), личностные реакции и заболеваемость (индивидуальный уровень).

Одним из оптимальных мероприятий, направленных на психологическую профилактику СЭВ, является социально-психологический тренинг методикой деловой игры, основанной на воссоздании предметного и социального содержания профессиональной деятельности. Такое воссоздание достигается благодаря игровому имитационному моделированию и решению профессионально-ориентированных ситуаций при целесообразном сочетании индивидуальной и групповой игровой деятельности участников тренинга.

Для профилактики СЭВ личности важно проведение психологических тренингов, на которых осваиваются упражнения аутотренинга – основного метода психической саморегуляции. Эти упражнения помогают сотрудникам осуществлять регуляцию своего состояния, что особенно важно при выполнении должностных обязанностей в сложных ситуациях. Интересно предложение сотрудников Института мозга человека РАН (Санкт-Петербург) Л.С. Чутко, И.С. Сурушкина, Е.А. Никишена [22], которые рекомендуют для лечения СЭВ применять в виде в/м инъекций пептидный биорегулятор кортексин.

Таким образом, профилактика СЭВ должна быть комплексной, учитывающей индивидуальные особенности личности каждого медицинского работника, условия работы в конкретном лечебно-профилактическом учреждении, возможности проведения специальных методов психологической разгрузки, своевременное выявление сотрудников, нуждающихся в оказании профессиональной помощи психологов и др. Профилактические мероприятия СЭВ и реабилитация должны осуществляться не только самим медицинским работником, но и администрацией лечебного учреждения, в котором он работает. Администра-

ция ЛПУ может смягчить развитие «эмоционального выгорания», если обеспечит работникам возможность профессионального роста, наладит поддерживающие социальные и другие положительные моменты, повышающие мотивацию врача к росту своей квалификации и оказанию ему качественной медицинской помощи.

Интерес к проблеме «эмоционального выгорания» не исчез и в наши дни – об этом свидетельствует большое количество публикаций и аналитических обзоров. Дискуссия на эту тему вышла далеко за рамки психологии, став междисциплинарной. В исследование данного феномена включились представители медицины, педагогики, социологии, что, безусловно, стало положительным моментом в истории развития данного направления в науке.

Актуальна проблема дифференциальной диагностики СЭВ и профессиональных деформаций, синдрома хронической усталости, посттравматических, дисциркуляторных, токсических энцефалопатий, клинически верифицированных выраженных форм пограничных психических расстройств, при которых может наблюдаться аналогичная симптоматика. Молодые специалисты и лица наиболее продуктивного возраста (30-40 лет) подвержены «выгоранию» в наибольшей мере. В связи с этим остро стоит проблема детального исследования данного феномена с целью разработки профилактических и коррекционных мероприятий. Важнейшими задачами являются детальное изучение СЭВ, выявление особенностей профессиональной деятельности врачей психиатров-наркологов, влияние личностных факторов, способствующих и препятствующих возникновению и развитию синдрома, а также проведение успешной профилактики и коррекции для гармонизации личностной структуры врача и поддержание ее на достаточно высоком уровне, адекватном успешной профессиональной деятельности.

Список литературы находится в редакции

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК
АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ В РК

VI Международный конгресс – 2013

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



30-31 октября г. Алматы,
Дом приемов «Бакшасарай»
1 ноября г. Шымкент,
Театр оперы и балета



**Ведущие ученые
Казахстана,
России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология, педиатрия, урология

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор

SANOFI 

Генеральные информационные партнеры

Информационные партнеры

**Человек и Лекарство –
Казахстан**
Национальный тематический журнал

**КАЗАХСТАНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК**

КМЖ
Казахстанский медицинский журнал



Издательство
Здравоохранения
Казахстана

**ГЛАВНЫЙ
ВРАЧ**

**МЕДИЦИНСКОЕ
ТЕХНОЛОГИИ** 
Полное государственное учреждение здравоохранения

**ФАРМАЦИЯ
КАЗАХСТАНА**

**Фармацевтическое
общество Казахстана**
www.farmakaz.kz

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18

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